

Hoitotavoitteessa olevien hypotyreoosipotilaiden oireet levotyroksiinihoidon aikana

**-suomalaisista hypotyreoosiin liittyvistä sosiaalisen
median vertaistukiryhmistä esiin nousevat oireet sekä
hypotyreoosin hoitoa ja uusimpia hoitosuosituksia**

Helsingin yliopisto

Biotieteen laitos

Neurotieteen ja
fysiologian pääaine

Pro Gradu -työ

Elina Sundman

Marraskuu 2020

Sisällysluettelo

Tiivistelmä

1. Johdanto.....	5
2. Kirjallisuuskatsaus.....	8
2.1. Kilpirauhanen ja kilpirauhashormonit.....	8
2.1.1. Kilpirauhashormonien synteesi ja erityis.....	9
2.1.2. Kilpirauhashormonit verenkierrossa.....	10
2.1.3. Hypotalamus - aivolisäke - kilpirauhanen -akseli.....	11
2.1.4. Kilpirauhashormonien vaikutukset solussa.....	12
2.1.4.1. Kuljetus ja solunsisäinen dejodinaatio.....	12
2.1.4.2. Tumareseptorit.....	14
2.2. Kilpirauhasmetaboliaan vaikuttavat ulkoiset tekijät.....	15
2.3. Hypotyreoosi.....	16
2.3.1. Kilpirauhasen poiston jälkeinen hypotyreoosi.....	19
2.4. Hypotyreoosin hoitosuositukset ja hoito.....	21
2.4.1 Hoitosuositukset.....	24
2.4.2. Oireet levotyroksiinimonoterapialla (L-T4)	26
2.4.3.Tutkimukset hoitomuodoista.....	28
3. Tutkimus.....	34
3.1. Aineisto ja menetelmät.....	35
3.2. Tulokset.....	37
3.3. Tulosten tarkastelu.....	43
4. Pohdinta.....	44
5. Johtopäätökset.....	50

Kirjallisuusluettelo

Tiedekunta – Fakultet – Faculty Bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree Programme	
Tekijä – Författare – Author Elina Sundman			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Hoitotavoitteessa olevien hypotyreoosipotilaiden oireet levotyroksiinihoidon aikana – suomalaisista hypotyreoosiin liittyvistä sosiaalisen median vertaistukiryhmistä esiin nousevat oireet sekä hypotyreoosin hoitoa ja uusimpia hoitosuosituksia			
Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Neurotiede ja fysiologia			
Työn laji – Arbetets art – Level Pro Gradu	Aika – Datum – Month and year 4.11.2020	Sivumäärä – Sidoantal – No of pages 60	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Kilpirauhasen vajaatoiminta eli hypotyreoosi on yleinen sairaus Suomessa: tilastojen mukaan vuonna 2019 sitä sairasti n. 337 370 henkilöä. Hypotyreoosin diagnostiikassa käytetään avuksi hypotalamus-aivolisäke-akselin negatiivista säätelyjärjestelmää. Pääasialliseksi laboratoriotestiksi on vakiintunut TSH ja sen lisäksi usein mitataan myös T4-V eli tyrokksiini, joka kertoo vapaan tyrokksiinin määrän veressä. Tämän lisäksi otetaan huomioon potilaan kokemat oireet. Eutyreoosin mittarina on pidetty sitä, että laboratoriaoarvot ovat viitearvossa, eikä potilailla ole oireita. Levotyrokksiini on vakiintunut lääkitykseksi, koska ääreiskudosten dekodinaation on ajateltu kompensoivan puutteellisesti toimivan tai puuttuvan kilpirauhasen osuuden T3-tuotannossa. Suomessa ei ole Käypä Hoito –suositusta hypotyreoosin hoidosta. Suomen Endokrinologiyhdistys on antanut oman hoitosuosituksen aikuisten hypotyreoosin hoidosta vuonna 2019.</p> <p>Sosiaalisen median vertaistukiryhmistä nousee esiin potilaiden kokevan oireita levotyroksiinilääkityksellä, vaikka heidän biokemialliset arvonsa ovat hoitotavoitteessa. Tutkimuksissa on havaittu, että 5–15 % levotyroksiinihoidetuista potilaista kärsii vajaatoiminnan oireista hoidosta huolimatta. Oireet ovat tyypillisiä hypotyreoosin oireita: väsymystä ja heikkoutta, kognitiivisia oireita, masennusta, ahdistusta sekä painon nousua. Oireiden perusteet kudostasolla eivät ole tiedossa.</p> <p>Tämän pro gradun tarkoituksena oli selvittää, mitä oireita nousee esiin suomalaisista hypotyreoosiin liittyvistä sosiaalisen median vertaistukiryhmistä sekä hypotyreoosin hoitoa ja uusimpia hoitosuosituksia. Oireiden ja biokemiallisten markkereiden selvittämiseksi tarkasteltiin kirjoituksia sosiaalisen median hypotyreoosiin liittyvissä vertaistukiryhmissä. Mukaan otettiin ne kirjoitukset, joissa TSH-arvo oli joko viitearvossa 0.5–4 mU/l tai alle viitearvon, ja joiden lääkityksenä oli levotyrokksiini. Kirjoitukset jaettiin kahteen ryhmään: hypotyreoottisiin ja atyreoottisiin. Atyreootsiryhmään otettiin mukaan 137 vastausta. Hypotyreoosin osalta tarkasteltiin 191 vastausta.</p> <p>Tutkimuksen mukaan 74 % kaikista kirjoittajista koki oireita. Hypotyreoosiryhmässä 81 % kirjoittajista koki oireita. Atyreootsiryhmässä oireita koki 64.2 % kirjoittajista. Molemmissa ryhmissä eniten mainittu oire oli väsymys. Oireita raportoitiin TSH-arvoilla 0–4 mU/l, mikä sisältää TSH:n viitearvon 0.5–4 mU/l (Huslab mukaisesti). Oireettomaksi itsensä kokevien potilaiden TSH:n mediaani oli 0.38 mU/l atyreootsiryhmässä ja 0.54 mU/l hypotyreoosiryhmässä. T3-V oli mitattu 16.6–25 % potilaalta ja se näyttäisi olevan korkeampi suhteessa T4-V arvoon oireettomilla potilailla atyreootsiryhmässä. Molemmissa ryhmissä T4-V:n mediaani oli korkeampi oireettomilla kirjoittajilla. Hypotyreoosin hoitomuotoja ovat L-T4, synteettinen yhdistelmälääkitys sekä eläinperäiset valmisteet. Näistä L-T4 hoitoa käytetään eniten. Tutkimus vahvistaa sen näkemyksen, että hypotyreoosia sairastavat voivat kokea oireita, vaikka heidän kilpirauhasarvonsa ovat hoitotavoitteessa.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Hypotyreoosi, levotyrokksiini (L-T4), tyrokksiini (T4), trijodityroniini (T3), yhdistelmähoito, eläinperäinen lääkitys			
Ohjaaja tai ohjaajat –Handledare – Supervisor or supervisors Mikael Segerstråle, Henna-Kaisa Wigren			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto, Helsingfors universitets bibliotek, Helsinki University Library			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Tiedekunta – Fakultet – Faculty The Faculty of Biological and Environmental Sciences		Koulutusohjelma – Utbildningsprogram – Degree Programme	
Tekijä – Författare – Author Elina Sundman			
Työn nimi – Arbetets titel – Title Biochemically euthyroid but symptomatic on levothyroxine – a survey of symptoms arising from Finnish social media support groups, current treatment and guidelines for treatment of hypothyroidism			
Oppiaine/Opintosuunta – Läroämne/Studieinriktning – Subject/Study track Neuroscience and Physiology			
Työn laji – Arbetets art – Level Pro Gradu	Aika – Datum – Month and year 4.11.2020	Sivumäärä – Sidoantal – No of pages 60	
<p>Tiivistelmä – Referat – Abstract</p> <p>Hypothyroidism affected 337 370 people in Finland in 2019. The hypothalamus-pituitary negative feedback loop is used in the diagnostics of hypothyroidism. TSH, a pituitary hormone, is the most used diagnostic tool with the free thyroxine (T4) in a supporting role. L-T4 has been the main treatment option, since the discovery of peripheral deiodination. Biochemical and clinical euthyroidism is the aim of L-T4 therapy. There are no nationwide official treatment guidelines for hypothyroidism in Finland. The Finnish Endocrine Society has published their recommended guidelines in 2019.</p> <p>Studies have shown that 5–15 % of levothyroxine treated patients continue to report symptoms when they are biochemically euthyroid. The symptoms consist of typical symptoms of hypothyroidism: fatigue, cognitive symptoms, depression, anxiety and weight gain. The molecular basis of the symptoms is not yet known. These symptoms have not been studied in Finnish population.</p> <p>The aim of this study was to find out what symptoms levothyroxine treated patients report on Finnish social media support groups and view the current treatment of hypothyroidism and guidelines of treatment. This study was conducted by surveying patient-reported information from social media hypothyroidism related support groups. The posts were divided into two groups: hypothyreotic and athyreotic. The biochemical data and symptoms were collected from 137 posts in the athyreotic group and 191 in the hypothyreotic group. Only posts with TSH under or within the reference range and free T4 within the reference range were included in the study.</p> <p>The results show that patients reported symptoms in 74 % of the posts viewed. 81 % of patients reported symptoms in the hypothyroidism group and 64.2 % in the athyreotic group. The most reported symptom in both groups was fatigue. Symptoms were reported within the normal TSH range (0.5-4 mU/l) and below the normal range (<0.5 mU/l). In asymptomatic patients the median TSH was 0.38 mU/l in the athyreotic group and 0.54 mU/l in the hypothyreotic group. Free T4 seems to be a little higher in the asymptomatic patients in both groups. 16.6-25 % the patients reported that they had had Free T3 measured. Free T3 seem to be higher in relation to free T4 in the athyreotic group that reported having no symptoms. L-T4 is the recommended treatment modality for hypothyroidism. Other options are synthetic combination treatment with L-T4 + L-T3 and desiccated thyroid extract (DTE). This study supports the view that hypothyroidism patients can have symptoms on levothyroxine treatment.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Hypothyroidism, levothyroxine (L-T4), thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), combination treatment, desiccated thyroid extract (DTE), social media support group			
Ohjaaja tai ohjaajat –Handledare – Supervisor or supervisors Mikael Segerstråle, Henna-Kaisa Wigren			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Helsingin yliopiston kirjasto, Helsingfors universitets bibliotek, Helsinki University Library			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

1. Johdanto

Primaari kilpirauhasen vajaatoiminta eli hypotyreoosi syntyy, kun kilpirauhanen ei pysty tuottamaan normaalia määrää kilpirauhashormoneja. Hypotyreoosin aiheuttaa useimmiten autoimmuunityreoidiitti tai kilpirauhasen poisto leikkauksella (Jo et al 2019). Suomessa 337 370 henkilöä (eli n 6 % väestöstä) käytti lääkitystä vajaatoimintaan vuonna 2019. Näistä 81.5 % oli naisia. (Suomen Kilpirauhasliitto ry, www.kilpirauhasliitto.fi) Suomessa hypotyreoosia hoidetaan pääasiassa levotyrokseenillä (L-T4). 1980-luvulle saakka kilpirauhasen vajaatoimintaa hoidettiin eläinperäisillä valmisteilla, kunnes osoitettiin, että L-T4 muuntuu ääreiskudoksissa trijodityroniiniksi (T3) (Salmela et al 2016).

Kilpirauhashormonien vaikutus näkyy useissa kehon kudoksissa ja näin ollen myös kilpirauhas sairauksien oireisto on laaja. Osa levotyrokseenillä hoidetuista potilaista kärsii hypotyreoosin oireista siitä huolimatta, että kilpirauhashormonit (T4-V ja T3-V) sekä TSH ovat viitearvoissa. Tutkimuksista on selvinnyt, että tämä koskee noin 5–15 % potilaista. Kirjallisuudessa on esitetty, että ääreiskudosten T4/T3 muunnos ei riitä ylläpitämään elimistön T3 tasoa (Salmela et al 2019) Asian esittivät ensimmäisenä Escobar-Morreale et al (1995). He tutkivat levotyrokseenihoitoa (L-T4) atyreootisilla rotilla ja havaitsivat, että L-T4 –hoito ei riitä normalisoimaan kudostason T3-pitoisuutta. L-T4 + L-T3 yhdistelmähoito korjasi kudostason T3-pitoisuuden (Escobar-Morreale et al 1995). Tämän jälkeen tutkimukset hypotyreoosipotilailla ovat olleet ristiriitaisia. Haasteena on se, ettei potilaiden kudostason T3-pitoisuutta pystytä mittaamaan. Viitteitä kudostason hypotyreoosista antavat potilaiden L-T4-lääkityksellä kokemat hypotyreoosioireet. Tutkimukset DIO2 ubikitinaatiosta kertovat, että hypothalamus-aivolisäke-akseli saattaa reagoida muista kudoksista poikkeavalla tavalla T4-pitoisuuden nousuun plasmassa. Tästä syystä sekä solunsisäisten dejodinaasien vaikutuksesta kudosten ja plasman T3-pitoisuudet voivat poiketa toisistaan. (Werneck de Castro et al 2014)

L-T4-lääkityksellä jatkuvien tai alkavien hypotyreoosioireiden molekulaarista perustaa ei vielä tiedetä. Yksi hypotyreoosin oireista on energia-aineenvaihdunnan hidastuminen. Esimerkiksi aivoissa vähentynyt glukoosimetabolia aiheuttaa oireita. T3:n kuljettaminen soluun, sen määrän säätely solun sisällä sekä sitoutuminen tumareseptoriin ovat kaikki tärkeitä vaiheita kilpirauhasmetaboliassa. Polymorfismit kuljetusproteiineissa, dejodinaaseissa ja reseptoreissa

aiheuttavat muutoksia kilpirauhashormonien määrään ja niiden vaikutusten ilmenemiseen. Esimerkiksi tyypin 2 deiodinaasin (DIO2) polymorfismin aiheuttama T4/T3 muunto-ongelma tulee esiin kilpirauhasen leikkauksen jälkeen, koska kilpirauhanen ei enää kompensoi ääreiskudosten T3-tuotannon puutetta. (Nygaard et al 2009, Panicker et al 2009, Gullo et al 2011, Kamisnki et al 2016, Jo et al 2019)

Yhdistelmälääkityksen haasteena on pidetty sitä, että se on vaikea annostella fysiologisesti oikeassa suhteessa. L-T4 puoliintumisaika on pitkä, kun taas L-T3:n on lyhyt ja sen voi joutua ottamaan useassa osassa päivän aikana. L-T4-lääkitys ei myöskään ole fysiologisesti optimi. Tällöin käytetään prohormonia, jonka pitää muuntua aktiiviseksi hormoniksi. L-T4:n haasteena on atyreootisilla potilailla havaittu olevan se, että L-T4-annoksen täytyy olla korkea, jota T3-pitoisuus normalisoituisi. Tällöin TSH laskee ja TSH/T3-suhde ei ole fysiologisesti normaali. (Gullo et al 2011, Ito et al 2012, Peterson et al 2016, Idrees et al 2020) Levotyrokseenia käyttävillä hypotyreoosipotilailla T4/T3 suhde on 25 % korkeampi kuin terveillä ihmisillä samankaltaisilla TSH arvoilla. (Nygaard et al 2009)

Sekä Euroopan kilpirauhasyhdistys (ETA) että Yhdysvaltain kilpirauhasyhdistys (ATA), jotka molemmat ovat yhdistyksiä lääkäreille ja tutkijoille, ovat antaneet omat hoitosuosituksensa kilpirauhasen vajaatoiminnan hoitoon. Kumpikin ovat sitä mieltä, ettei yhdistelmähoitoa puoltavia tutkimustuloksia ole riittävästi. Eurooppalaiset hoitosuositukset puoltavat yhdistelmälääkityksen kokeilemista oireiden hoitoon. Yhdysvaltalaiset ohjeet suosittelevat käyttämään levotyrokseenia, kunnes yhdistelmähoidosta saadaan luotettavia tuloksia, jotka puoltavat hoitoa. Ohjeistukset ovat vuosilta 2012 ja 2014. (Wiersinga et al 2012, Jonklaas et al 2014) Viime vuosina Yhdysvalloissa, Hollannissa ja Tanskassa L-T4 + T3 –yhdistelmähoidot ovat lisääntyneet (Salmela et al 2019).

Suomessa ei ole Käypä hoito suositusta hypotyreoosin hoidosta. Suomen Endokrinologiyhdistys on antanut hoitosuosituksen aikuisen primaarin hypotyreoosin hoidosta vuonna 2019. Viime vuosina julkisuudessa on ollut paljon keskustelua kilpirauhaspotilaiden hoidosta ja Valviran rajoittamista lääkäreiden oikeuksista. Sosiaalisen median potilasryhmistä käy ilmi, etteivät Suomen Endokrinologiyhdistyksen suositukset toteudu perusterveydenhuollossa. Jokaisella kilpirauhaspotilaalla pitäisi olla mahdollisuus oireiden mukaiseen hyvään hoitoon.

Tämän pro gradun tarkoituksena oli selvittää sosiaalisen median hypotyreosin liittyvistä vertaistukiryhmistä potilailta nousevia oireita ja niihin liittyviä laboratorioarvoja sekä tarkastella aikuisten primaarisen hypotyreosin hoitoa ja uusimpia hoitosuosituksia kirjallisuuskatsauksessa. Tarkoituksena on lisätä tietämystä siitä, minkälaisia oireita potilailla voi olla levotyrokseenilääkityksellä siitä huolimatta, että heidän biokemialliset arvonsa ovat viitearvossa. Tutkimuskysymyksinä oli: Mitä oireita potilaat raportoivat levotyrokseenilääkityksellä? Nouseeko joku oire erityisesti esiin? Miten yleisesti tarkastellut kilpirauhasarvot (TSH, T4-V ja T3-V) vaikuttavat oireiden esiintymiseen? Mitä muista hoitomuodoista tiedetään? Aineisto kerättiin sosiaalisen median potilasryhmistä. Potilaiden kirjoituksista poimittiin ilmoitetut biokemialliset arvot (TSH, T4-V ja T3-V) sekä potilaiden kokemat oireet. Potilaat jaettiin kahteen ryhmään sen perusteella, oliko heillä ilmoituksensa mukaan vielä kilpirauhanen tallella vai ei. Tämän tarkoituksena oli tarkastella, vaikuttiko oireiden esiintymiseen se, että potilaalla oli mahdollisesti omaa toimivaa kilpirauhaskudosta jäljellä. Oireisten potilaiden lisäksi samat arvot kerättiin potilailta, jotka kokivat voivansa hyvin. Lisäksi kerättiin tietoa siitä, miksi nämä potilaat kirjoittivat ryhmään. Kirjallisuuskatsauksessa perehdyttiin siihen, mitä kirjallisuudessa tiedetään potilaiden raportoimista oireista, jotka nousevat esiin potilaiden kirjoituksista tässä tutkimuksessa. Suomessa ei ole aiemmin tutkittu hypotyreosipotilailla L-T4-hoidolla esiintyviä oireita.

Kansaivälisten tutkimusten mukaan potilaiden ja lääkäreiden näkemyksen välillä on ristiriita. Levotyrokseenia suositetaan, vaikka potilaat pitävät eläinperäistä lääkettä ja yhdistelmähoitoa parempana. Potilaat raportoivat kaikissa tutkimuksissa elämänlaatunsa parantuneen näillä hoidoilla. Vuonna 2018 Yhdysvaltain kilpirauhasyhdistyksen internetsivuilla tehtiin laaja kysely hypotyreosipotilaille. Kyselyyn vastasi 12 146 potilasta. Kyselyn mukaan suurin osa potilaista ei ollut tyytyväisiä hoitoonsa. Eläinperäisiä valmisteita käyttävät potilaat olivat kaikkein tyytyväisimpiä hoitoonsa. (Peterson et al 2018) Potilaiden viesti on selkeä. Kuitenkin muita hoitomuotoja on hyvin vähän potilaiden saatavilla Suomessa. Tulevaisuudessa voisi olla tärkeä perehtyä syihin, miksi näin on. Hypotyreosin hoidon tavoitteena pidetään biokemiallista, kliinistä eutyreoosia sekä hyvinvoivaa potilasta (Salmela et al 2016). Tutkimuksia ja tietoa siitä, miksi biokemiallisessa hoitotasapainossa olevat potilaat raportoivat kokevansa oireita, tarvitaan lisää.

2. Kirjallisuuskatsaus

Kirjallisuuskatsaus tehtiin etsimällä artikkeleja Pubmedin tietokannasta. Suomalaisia artikkeleja etsittiin Suomen lääkärilehden sekä Duodecimin tietokannoista. Lisäksi kansainvälisiä artikkeleja haettiin Helka-kirjaston tietokannasta. Artikkeleiden kielenä oli englanti sekä muutamissa suomi. Haku ja artikkeleihin tutustuminen toteutettiin huhtikuusta lokakuuhun 2020. Mukaan otettiin artikkelit, joissa käsiteltiin levotyroksoinihoitoa, yhdistelmähoitoa synteettisellä L-T4:llä + L-T3:lla, eläinperäisillä valmisteilla sekä hoidon aikaisia oireita ja hypotyreoosin oireita. Kirjallisuuskatsaus tehtiin niin, että artikkelien perusteella selviää myös kilpirauhasen toiminnan perusteet. Artikkeleista rajattiin pois ne, joissa kuvattiin kilpirauhashormoneja sikiön kehityksen aikana tai raskauden aikaista kilpirauhashormonimetaboliaa sekä sekundaarista vajaatoimintaa. Lisäksi rajattiin pois ne, jotka käsitelivät lapsia tai vanhuksia. Kirjallisuuskatsauksessa käsiteltävät oireet rajattiin tutkimuksista esiin tulleiden oireiden mukaiseksi. Mukaan otettiin sekä vertaisarvioidut tutkimusartikkelit että review-artikkelit. Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui 86 artikkelia luetusta 200 artikkelista.

2.1. Kilpirauhanen ja kilpirauhashormonit

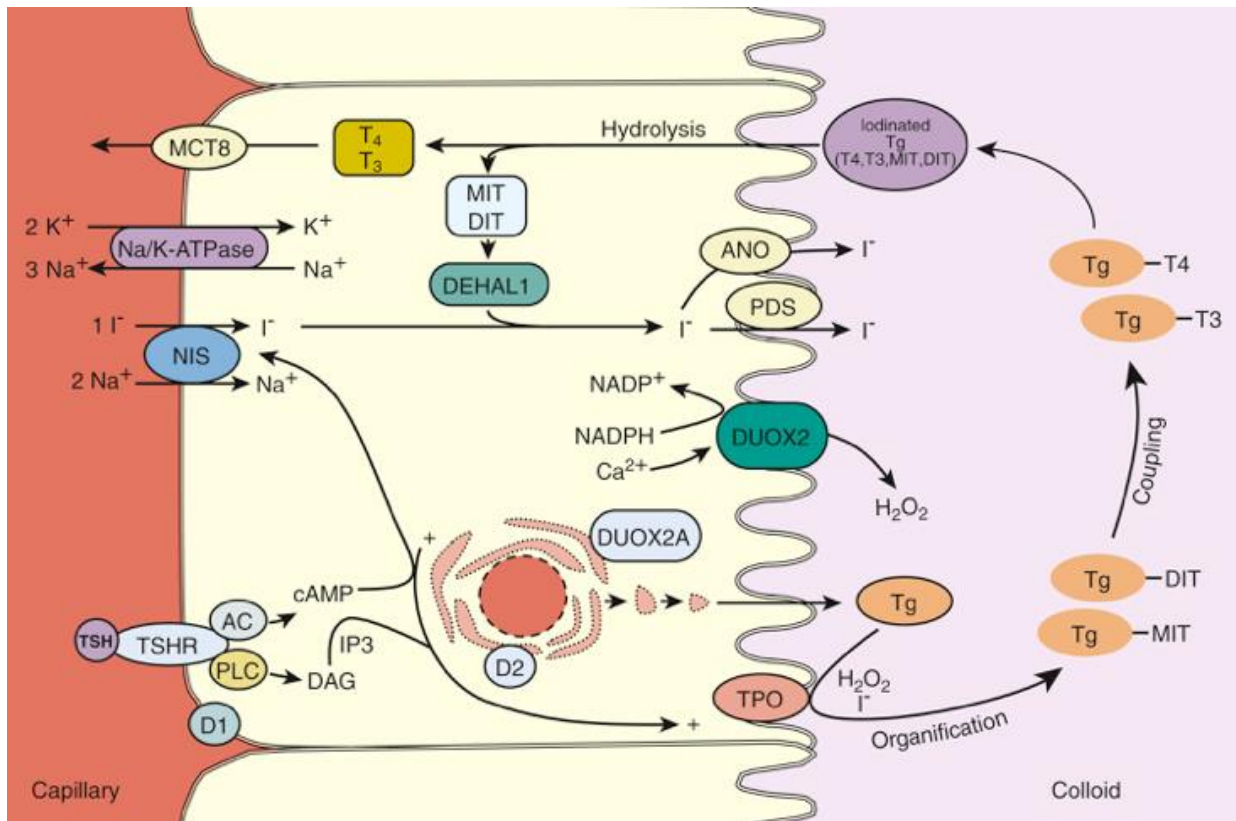
Kilpirauhanen sijaitsee kaulalla kurkunpään alla ja on yksi kehon isoimmista endokriinisistä elimistä eli sisäeritysrauhasista. Kilpirauhanen on umpieritteinen eli hormoni siirtyy suoraan verenkiertoon. Kilpirauhasessa on vilkas verenkierto, 4–6 mL/min kudogrammaa kohden. Kilpirauhashormoneja tuotetaan follikkeleiden seinämässä olevissa soluissa ja ne säilötään follikkelin sisällä olevaan kolloidiin. Sinne varastoidut tyroksoini (T4) sekä trijodityroniini (T3) hormonit ovat sitoutuneet tyreoglobuliiniin. Lisäksi kilpirauhasessa on parafollikulaarisia soluja (C-soluja), jotka tuottavat kalsitosiinia. (Välimäki et al 2009, Williams Textbook of Endocrinology, 2020)

Kilpirauhashormonien muodostuksessa tarvitaan jodia, joka saadaan suurimmaksi osaksi ruokavaliosta. Terveillä aikuisilla riittävä jodin määrä on vähintään 150µg päivässä, tästä kilpirauhanen tarvitsee 65 - 70µg päivässä. Jodin imeytyy ravinnosta yli 90 prosenttisesti. (Williams Textbook of Endocrinology, 2020) Jodi imeytyy suolistosta jodidina ja siirtyy verenkierron mukana ekstrasellulaaritilaan (Välimäki et al 2009). Jodin saanti on varmistettu lisäämällä jodia

ruokasuolaan. Valtion ravitsemusneuvottelukunnan suosituksen mukaan grammassa ruokasuolaa tulisi olla 25µg jodia. Vuonna 2015 se suositti kotitalouksia, joukkoruokailua sekä elintarviketeollisuutta siirtymään jodioituun suolaan. Jodin saanti vaihtelee eri maiden välillä, johtuen maaperän jodin määrästä, vedestä sekä ruokavaliosta. Maaperä on jodiköyhää Suomessa. Eläinten rehuun lisätty jodi siirtyy mm maitoon ja kananmuniin. Suomessa miehet saavat jodia ruokavaliosta keskimäärin 237µg/vrk ja naiset 186µg/vrk. (Erlund et al 2018)

2.1.1. Kilpirauhashormonien synteesi ja erityys

Kilpirauhashormonien synteesi ja varastointi on havainnollistettu kuvassa 1. Follikkeliin varastoituneet kilpirauhashormonit T4 ja T3 ovat sitoutuneina tyreoglobuliiniin (Tg). T4/ T3 suhde tyreoglobuliinissa on 15:1. Tyreoglobuliini hydrolysoidaan, jolloin T4, T3, DIT ja MIT vapautuvat. T4 ja T3 kuljetetaan muun muassa MCT8 avulla verenkiertoon solukalvon läpi. DIT ja MIT dejodinoidaan jodityrosiini dehalogenaasin (DEHAL1) avulla ja näin saadaan kierrätettyä jodia. (Välimäki et al 2009, Williams Textbook of Endocrinology, 2020) Kilpirauhanen erittää hormoneja suhteessa 11:1, mikä selittyy sillä, että kilpirauhasen sisäinen dejodinaatio lisää T3:n osuutta (Bianco et al 2019). Tämä tarkoittaa noin 110 nmol tyroksiinia (T4) ja 10 nmol/l trijodityroniinia (T3). (Välimäki et al 2009)



Kuva 1. Kilpirauhashormonien synteesi ja varastointi follikulaarisessa solussa. Jodi saadaan soluihin natrium-jodidi-transportterin (NIS) avulla. Jodi hapetetaan kolloidissa kilpirauhasperoksidaasin (TPO) avulla. Tähän tarvitaan tyroglobuliinia (Tg), jonka tyrosiiniosat jodiodaan. Näin saadaan monojodityrosiini (MIT) ja dijodityrosiini (DIT). Tetrajodityroniiniä eli tyroksiinia (T4) sekä trijodityroniinia (T3) saadaan, kun TPO katalysoi kahden DIT tai yhden DIT ja MIT molekyylin yhdistämisen. T4 ja T3 ovat sitoutuneista tyroglobuliiniin ja ne varastoidaan kolloidiin. Varastointiin tarvitaan vetyperoksidia (H_2O_2), jota saadaan kalsiumista riippuvaisten DUOX1 ja DUOX2 oksidaasien avulla. (Williams Textbook of Endocrinology 2020)

2.1.2. Kilpirauhashormonit verenkierrassa

Kilpirauhashormonit vaikuttavat kehon kaikkiin soluihin. Ne sitoutuvat solukalvolla tai tumassa sijaitseviin reseptoreihin ja muuttavat siten kohdesolun toimintaa. Kilpirauhashormonien vaikutukset ja biologisen tehon määrittää niiden metabolia ääreiskudoksissa. (Williams Textbook of Endocrinology 2020) Plasmassa on kilpirauhashormoneista eniten tyroksiinia (T4). Trijodityroniini (T3) on biologisesti aktiivinen hormoni, joka saa aikaan vaikutukset kudostasolla (Välimäki et al 2009). Terveillä aikuisilla 20 % plasman trijodityroniinistä (T3) eritetään kilpirauhasesta. 80 % tuotetaan perifeerisissä kudoksissa poistamalla 5' jodiatomi T4:sta (Wiersinga et al 2012). Muut

jodityroniinit, kuten käänteis- T3 (r T3), tuotetaan kudoksissa T4:sta ja T3:sta. Näin syntyy noin 50 nmol T3:a ja 45 nmol/l rT3:a (Välimäki et al 2009). Deaminoituja T4 ja T3 johdannaisia esiintyy matalissa konsentraatioissa, esim 3-Jodithyronamiini (T1AM) esiintyy kilpirauhasen ulkopuolisissa kudoksissa. (Williams Textbook of Endocrinology 2020)

Jodityroniinit liukenevat huonosti veteen ja ovat siksi usein sitoutuneet plasman proteiineihin. Noin 80 % T4:sta on sitoutuneena tyroksiinia sitovaan globuliiniin (TGB), loput transtyretiiniin (TTR) ja albumiiniin. Pieni osa plasman T4 ja T3 hormoneista on sitoutuneena lipoproteiineihin. Sitoutuneet kilpirauhashormonit kulkevat verisuonistossa. Vapaan T4:n osuus plasmassa on käänteisessä suhteessa tyhjillään olevien TBG:n sitoutumispaikkojen konsentraatioon. Terveillä aikuisilla noin 0.02 % T4:n kokonaismäärästä on vapaana. T3:n pienemmän affiniteetin vuoksi noin 0.30 % T3:sta on vapaana. Ainoastaan vapaa kilpirauhashormoni on solujen käytettävissä. (Williams Textbook of Endocrinology 2020) Kuljettajaproteiinit varmistavat, että kilpirauhashormonit jakaantuvat tasaisesti verenkierrossa. Ne myös tasoittavat muutoksia vapaiden hormonien pitoisuuksissa ja toimivat näin puskurijärjestelmänä. Ne myös suojaavat näitä hormoneja inaktivoitumiselta sekä erittymiseltä virtsaan. (Välimäki et al 2009).

2.1.3. Hypotalamus - aivolisäke - kilpirauhanen –akseli

Hypotalamus - aivolisäke - akseli tarkkailee vapaan hormonin määrää plasmassa ja pyrkii korjaamaan muutokset, jotta hormonien pitoisuus pysyisi fysiologisesti tarvittavalla alueella. Tämän lisäksi jodin määrä vaikuttaa kilpirauhashormonien valmistuksen määrään. Kilpirauhaseen varastoituneet hormonit toimivat puskurivarastona, mikäli hormonien synteesi häiriintyy. Solun sisäinen itsesäätelyjärjestelmä huolehtii siitä, että varastojen hormonipitoisuus säilyy. (Williams Textbook of Endocrinology 2020)

Hypotalamus vapauttaa tyreotropiinia vapauttavaa hormonia (TRH), joka kuljetetaan aivolisäkkeeseen. TRH lisää tyreotropiinin (TSH) eritystä aivolisäkkeestä. T4 ja T3 estävät TRH:n erittymisen, mikä johtaa TSH:n erityksen vähenemiseen. TSH:n ja kilpirauhashormonien välillä on negatiivinen suhde. (Fonseca et al 2013, Williams Textbook of Endocrinology 2020) TSH:n määrä seerumissa ei ole tasainen, vaan se noudattaa rytmisiä piirteitä vuorokauden aikana. Yöllä TSH:n

määrä on suurin, eivätkä siihen vaikuta kortisolin, T4 tai T3 vaihtelut. TSH on korkeampi talvella kuin kesällä. (Hoermann et al 2015, Yoshihara et al 2018, Williams Textbook of Endocrinology 2020). Näin ollen TSH:n erityis noudattaa sirkadiaanista vuorokausirytmiiä. Hoitamaton hypotyreooosi vähentää yön aikaista TSH:n erityksen lisääntymistä. (Ehrenkranz et al 2015). Kuten muitakin endokriinisiä järjestelmiä, TSH synteesiä säädellään myös neuraalisesti välittäjäaineiden avulla. Tähän on integroitu vuorokausivaihtelu, stressireaktiot sekä lämmönsäätely. (Williams Textbook of Endocrinology 2020) Kilpirauhasen toimintahäiriöiden diagnosoinnissa käytetään hyväksi negatiivista takaisinkytkentää. (Välimäki et al 2009).

Kilpirauhasen stimulaatio TSH:n avulla lisää T3-tuotantoa tyroglobuliinista vähentämällä T4/ T3 suhdetta ja lisäämällä T3:n eritystä. Ei ole vielä selvillä, miten paljon TSH:n päivittäiset vaihtelut vaikuttavat T3 -pitoisuuden vaihteluun. Kilpirauhanen pystyy kompensoimaan T3 -pitoisuuden laskua, kun TSH erityis lisääntyy. Silloin lisääntynyt kilpirauhasen aktiivisuus nostaa myös T4-pitoisuuden, TSH ei kuitenkaan laske. Kilpirauhasen erittämä T3:n kautta hypotalamus-aivolisäke-akseli vaikuttaa systeemiseen kilpirauhashormonisignointiin suojelemalla T3-pitoisuutta plasmassa. (Bianco et al 2019)

2.1.4. Kilpirauhashormonien vaikutukset solussa

Vaikka kilpirauhanen tuottaa eniten T4:a, se täytyy muuntaa biologisesti aktiiviseksi T3:ksi. Kilpirauhashormonit ovat tärkeässä asemassa kehittyvissä kudoksissa sekä solujen metabolian säätelyssä. (Hönes et al 2017) Kilpirauhashormonien vaikutukset solulle tulevat esiin kolmen vaiheen kautta. Ensimmäisenä solukalvon kuljetusproteiinit varmistavat hormonien pääsyn soluun. Solunsisäinen dejodinaatio joko aktivoi tai inaktivoi hormonin. Hormonin sitoutuminen reseptoriin tumassa saa aikaan geeniekspression, jonka kautta biologinen/fysiologinen vaikutus saadaan aikaan. (Bianco et al 2019)

2.1.4.1 Kuljetus soluun ja solunsisäinen dejodinaatio

Sekä T4 että T3 hormoni tarvitsee kuljetusproteiinin läpäistäkseen solukalvon. Monokarboksylaasikuljettaja 8 (MCT8) kuljettaa molempia sekä T4:a että T3:a, Monokarboksylaattikuljettaja10 (MCT10) kuljettaa pääasiassa T3:a, Orgaaninen anionia kuljettava

polypeptidi (OATP)-perheen kuljettavat T4:a, L-tyypin aminohappo-kuljetinproteiini 1 ja 2 (LAT1 ja 2) kuljettavat molempia T4:a ja T3:a, mutta heikolla affiniteetilla. (Heuer ja Visser, 2009)

Kilpirauhashormonit joko inaktivoidaan tai aktivoidaan niiden päästyä solun sisälle. Tyypin 1 dejodinaasia (DIO1) esiintyy maksassa, munuaisissa ja kilpirauhasessa. DIO1:lla on matalampi affiniteetti T4 kuin T3. Sen tuottamat T3 ja r T3 poistuvat nopeasti solusta. Tyypin 2 dejodinaasi (DIO2) esiintyy kehon useissa kudoksissa, joten useat kudokset osallistuvat T3-tuotantoon T4:stä. DIO2 aktiivisuutta on erityisesti aivoissa, aivolisäkkeessä sekä ruskeassa rasvakudoksessa. Nämä kudokset tuottavat itse tarvitsemaansa T3:sta, plasmasta saatavan T3:n lisäksi. DIO2:lla on merkittävä rooli aivojen riittävässä T3-pitoisuudessa. Vähemmän DIO2 aktiivisuutta on ihossa, luurankolihasessa, luustossa, sileässä lihaksessa ja kiveksissä. Tyypin 3 dejodinaasi (DIO3) esiintyy aivoissa, istukassa, ihossa ja haiman β -soluissa. DIO3 inaktivoi T4 käänteis T3:ksi (rT3) ja T3 diiodityroniiniksi (T2). Aivoissa T3-pitoisuutta säädellään DIO2:n ja DIO3:n avulla. Tämän tarkan säätelyn on ajateltu vähentävän aivojen todennäköisyyttä plasman T3-pitoisuuden tuottajana ja ylläpitäjänä. Ruskeassa rasvakudoksessa ei ole DIO3:a, joten se voi tuottaa isomman osan plasman T3:sta. (Bianco et al 2019, Williams Textbook of Endocrinology 2020)

Tasainen T3-pitoisuus verenkierrossa saavutetaan kahden mekanismin avulla: kilpirauhasen tuottaman T3:n ja dejodinaasien T4:stä tuottaman T3:n avulla. Yhdessä ne stabiloivat plasman T3-pitoisuuden ja näin kilpirauhashormonisignointi sekä eutyreoosi säilyvät useimmissa kudoksissa. 70 kg aikuisella kilpirauhanen tuottaa noin 100 μ g tyroksiinia ja noin 30 μ g T3 päivässä. (Idrees et al 2019). Kilpirauhanen tuottaa tästä noin 5 μ g päivässä ja loput tuotetaan ääreiskudoksissa DIO1 ja DIO2 kautta. Terveillä aikuisilla noin 40 % päivittäin tuotetusta T4:sta muunnetaan T3:ksi DIO1 tai DIO2 reitin kautta. T4 otetaan verenkierrosta soluun ja muunnetaan T3:ksi, joka poistuu soluista verenkiertoon. On arveltu, että DIO2 tuottaa suurimman osan T3:sta, noin 20 μ g/pv, ja DIO1 noin 5 μ g/pv. DIO2 sijaitsee solulimakalvostossa lähellä tumaa. DIO3 sijaitsee lähellä solukalvoa, missä se endosytoosin kautta kierrätetään endosomien avulla. Hypoksisten ja iskeemisten tilojen aikana DIO3 ohjataan tumakotelon lähelle, missä se inaktivoi T3:a ja näin hidastaa solun metaboliaa. (Bianco et al 2019, Williams Textbook of Endocrinology 2020)

Ihmisillä tärkein T3:n tuottaja on DIO2. Vaikka kilpirauhanen tuottaa vain pienen osan T3:n kokonaismäärästä plasmassa, on T3:n erityys vaste TSH-stimulaatiolle. Tämä tapahtuu T3/T4 suhteen kasvulla tyrogloguliinissa sekä lisäämällä T4 /T3 muunnosta kilpirauhasessa. Näillä mekanismeilla T3-pitoisuus pysyy stabiilina verenkierrossa. T3 poisto verenkierrosta tapahtuu DIO3 välityksellä: DIO3 muuntaa T3:n T2:ksi tai T3 metaboloituu maksan glukoronidaation sekä sulfaation kautta. (Bianco et al 2019)

2.1.4.2. Tumareseptorit

Kilpirauhashormonit sitoutuvat tumassa oleviin kilpirauhasreseptoreihin (TR). Kilpirauhasreseptori sekä siihen sitoutunut T3 sitoutuvat DNA:n kilpirauhashormoneihin reagoivaan osaan yhdessä retinoidi X-reseptorin kanssa. (Välimäki et al 2009) Ihmisillä on kaksi TR geeniä α ja β kromosomeissa 17 ja 3. Nämä muodostavat neljä aktiivista proteiinia: TR α_1 sekä TR β_1 , β_2 , ja β_3 . Nämä proteiinit esiintyvät eri kudoksissa, jotka on listattu taulukkoon 1. T3:llä on 15-kertainen affiniteetti tumareseptoreihin T4 verrattuna. (Williams Textbook of Endocrinology 2020) T4:llä on parempi affiniteetti TR α_1 kuin TR β_1 (Schroeder ja Privalsky 2014).

TR α_1	TR β_1	TR β_2	TR β_3
Aivot	Kaikissa kudoksissa	keskikorvan simpukka	maksa
Rasvakudos	erit. maksa	verkkokalvo	munuainen
Luurankolihas	ja munuainen	keuhkot	
Ruuansulatuskanava		aivolisäke	
Keuhkot		hypotalamus	
Sydän			

Taulukko 1. Kilpirauhashormonien tumareseptorien tyypit ja esiintyminen kudoksissa. (Bianco et al 2019, Williams Textbook of Endocrinology 2020)

T3:n vaikutus soluissa tulee esiin kahden mekanismin kautta. Se voi tapahtua nopeiden muutosten kautta (fosforylaatio sekä toisiolähetit) tai hitaammin geeniluennan muuntelun kautta. (Välimäki et al 2009, Williams Textbook of Endocrinology 2020). Nopeat vaikutukset ovat tulleet esiin, kun on tutkittu TR-poistogeenisiä hiiriä. T3:n sitoutumisen kilpirauhasreseptoriin on todettu saavan aikaan

nopeampia vasteita, jotka tapahtuvat solunsisäisten toisiolähtöreittien (esim. PI3K) kautta. T3:n nopeat vaikutukset liittyvät sydämen toimintaan sekä energia-aineenvaihduntaan: esimerkiksi sydämen sykkeeseen, kehon lämpötilaan, hapenkulutukseen, veren glukoositasoon ja triglyseriditasoon. Hypotalamus-aivolisäkeakselin negatiivinen säätely vaatii T3:n sitoutumisen tuman TR β reseptoriin. (Hönes et al 2017)

2.2. Kilpirauhasmetaboliaan vaikuttavat ulkoiset tekijät

Useat lääkeaineet vaikuttavat kilpirauhashormonien eritykseen tai metaboliaan. Tyroksiinin imeytymistä vähentävät esimerkiksi happosalpaajat, kalsiumvalmisteet, rauta ja statiinit. TSH:n eritykseen vaikuttavat esimerkiksi dopamiini, levodopa, glukokortikoidit, somatostatiini ja fenytoiini. Kilpirauhashormonien kuljetusta muuntavat TBG:a vähentämällä esimerkiksi androgeenit, anaboliset steroidit, nikotiinihappo ja glukokortikoidit sekä TBG:a lisäämällä opioidit, estrogeenit, salisylaattit, hepariini ja fenytoiini. Kilpirauhasen hormonieritystä muuntavat esimerkiksi litium, jodidi ja amiodaroni. T4:n muuntumista T3:ksi vähentävät amiodaroni, propyyliitiourasiili, beetasalpaajat sekä glukokortikoidit. Fenobarbitaali, fenytoiini, setraliini karbamatsepiini kiihdyttävät maksan kautta tapahtuvaa T3:n poistumista. On mahdollista, että tyreoidiitti kehittyy lääkityksen seurauksena. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi interferoni, litium ja interleukiinit. Tyrosiinikinaasin estäjät, joita käytetään syöpälääkkeinä, voivat myös aiheuttaa tyreoidiittia. (Välimäki et al 2009, Matikainen 2010, Williams Textbook of Endocrinology 2020)

Kilpirauhashormonien synteesi estyy, mikäli ravinnosta saa liian suuren määrän jodia. Tällöin TSH:n määrä seerumissa ei vaikuta hormonisynteesiin. Tätä kutsutaan Wolff-Chaikoff vaikutukseksi. Jodin vähyys saa aikaan struuman tai synnynnäisen hypotyreosin. Myös mutaatio NIS-geenissä aiheuttaa synnynnäisen hypotyreosin. Kasvuhormonit lisäävät seerumin T3-V ja laskevat T4-V pitoisuuksia sekä levotyroksiinihoidetuilla että terveillä. Tämän päätellään johtuvan DIO3 aktiivisuuden supressiosta tai lisääntyneestä T4/T3 muunnoksesta. (Williams Textbook of Endocrinology, 2020)

Lisämunuaisen vajaatoiminta on yhdistetty seerumin matalaan T4 pitoisuuteen ja kasvaneeseen TSH pitoisuuteen. Tämä korjaantuu glukokortikoideilla, mistä voisi päätellä, että kyseessä on

kortisolin puute eikä hypotyreoosi. Autoimmuuni adrenalismi altistaa myös hypotyreoosille. Cushingin tautia sairastaville potilaille voi kehittyä autoimmuuni hypotyreoosi. (Williams Textbook of Endocrinology, 2020)

Vakava esimerkiksi tehohoitoa vaativa sairaus, laaja kirurginen toimenpide tai hengenvaarallinen trauma saavat aikaan muutoksia T3 pitoisuudessa. Tällöin puhutaan matalan T3-arvon oireyhtymästä. Tyrokseenin muunto muuttuu stressitilan seurauksena. Tällöin T3-pitoisuus laskee ja rT3-pitoisuus nousee. Yleensä kilpirauhashormonitasapaino palautuu, kun sairaus paranee. Autoimmuunisairauksia sairastavilla on todettu suurentunut kilpirauhashormonien riski. HIV-infektioon, krooniseen c-hepatiittiin, kroonisiin munuaissairauksiin sekä maksan vajaatoimintaan liittyy myös suurentunut kilpirauhashormonien riski. Tyrokseenin tarve lisääntyy suoliston imeytymishäiriöissä ja vatsan hapottomuutta aiheuttavien sairauksien aikana. (Matikainen 2010) Neuropsykiatrisissa häiriöissä esiintyy muutoksia kilpirauhasen toiminnassa. Kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniavaiheessa TSH on kohonnut ja T4-V laskenut. Vakavassa masennuksessa T4-V on kohonnut ja TSH laskenut. (Williams Textbook of Endocrinology 2020)

Kalorien saannilla ja kilpirauhashormonisignaaloinnilla on yhteys. Paaston aikana plasman kilpirauhashormonien pitoisuudet ovat pienemmät ja energiankulutus on vähäisempää. Kalorimäärän kasvaessa energiankulutus kasvaa ja kilpirauhashormonisignointi lisääntyy. Tämä on hypotalamusvälitteistä ja perustuu esimerkiksi leptiini ja insuliini signaalointiin. Hiirillä DIO3 aktiivisuus lisääntyi luurankolihasissa, maksaa ja munuaisissa. Paaston aikana lihasten DIO2 aktiivisuus on vähentynyt. Seerumin T3-pitoisuus on matala paaston aikana. Tämä johtuu vähentyneestä kilpirauhasen T3-tuotannosta sekä vähentyneestä muunnosta ääreiskudoksissa. Levotyrokseenihoidetuilla potilailla (L-T4), joiden seerumin T3-pitoisuus on täysin riippuvainen muunnosta ääreiskudoksissa, on riski T3-pitoisuuden laskuun, mikäli kalorien saanti pienenee. (Bianco et al 2019, Williams Textbook of Endocrinology 2020)

2.3. Hypotyreoosi

Primaarissa hypotyreoosissa eli kilpirauhasen vajaatoiminnassa potilaan kilpirauhasen tuottaa liian vähän kilpirauhashormoneja, mikä näkyy sekä biokemiallisesti kilpirauhashormonien pitoisuuksissa

että kliinisessä oirekuvassa. Kilpirauhasperäisiä on 95 % vajaatoimintatapauksista. Vajaatoiminta voi myös olla aivolisäke-hypotalamusperäistä, jolloin puhutaan sekundaarisesta vajaatoiminnasta. Jodin puutos on yleisin syy primaariseen vajaatoimintaan maailmalla. Suomessa yleisin syy on autoimmuunityreoidiitti. Riskiä sairastua hypotyreoosiin lisäävät muut autoimmuunisairaudet. Hypotyreoosia todetaan enemmän naisilla kuin miehillä. (Välimäki et al 2009) Hypotyreoosia esiintyy naisilla ja miehillä suhteessa 9:1 (Michaelsson 2015). Suomessa 81.5 % hypotyreoosia sairastavista on naisia. (Suomen Kilpirauhasliitto ry) Riski sairastua hypotyreoosiin kasvaa ikääntymisen myötä (Välimäki et al 2009).

Hypotyreoosin oireet ovat yksilöllisiä ja niiden kehittyminen vie kuukausista vuosiin. Kilpirauhashormonit säätelevät solujen metaboliaa ja tästä syystä aineenvaihdunta hidastuu kilpirauhashormonipitoisuuden laskiessa. (Välimäki et al 2009) Hypotyreoosipotilailla perusaineenvaihdunta saattaa olla 40 % normaalia hitaampi (Williams Textbook of Endocrinology 2020). Lipidiaineenvaihdunnan hidastumisen johdosta kolesterolin sekä triglyseridien pitoisuus veressä kasvaa. Peristaltiikan hidastuessa esiintyy ummetusta. (Välimäki et al 2009, Williams Textbook of Endocrinology 2020)

Kilpirauhashormonisignalointi vaikuttaa sydämen aineenvaihdunnan lisäksi myös sähköiseen johtuvuuteen. Tämän lisäksi kilpirauhashormonit vaikuttavat epäsuorasti lisääntyneen tai vähentyneen hapenkulutuksen kautta. (Bianco et al 2019) Hypotyreoosissa sydämen minuuttitilavuus pienenee, mikä on seurausta iskutilavuuden pienenemisestä sekä sykkeen hidastumisesta. Veritilavuuden pienentyessä ja ääreisverenkierron vastuksen kasvaessa pulssipaine kapenee ja diastolinen verenpaine kasvaa. Valtimoiden seinämät voivat myös kovettua. (Hyyti Villet 2009, Välimäki et al 2009 Accorroni et al 2016) Lääkkeet auttavat huonosti verenpaineen kohoamiseen. Verenpaine yleensä laskee, kun kilpirauhashormonitasapaino saavutetaan. (Accorroni et al 2016) Hengenahdistusta esiintyy noin puolella potilaista. Maksimaalinen hengityskapasiteetti sekä hapen kulkeutuminen keuhkokudoksesta verenkiertoon voivat vähentyä (Välimäki et al 2009). Kudosten vähentynyt verenkierto on suhteessa vähentyneeseen hapen kulutukseen. Ihon vähentynyt verenkierto näkyy herkkyytenä kylmälle, ihon viileytenä ja kalpeutena (Williams Textbook of Endocrinology 2020). Hypotyreoosi on riskitekijä sydämen vajaatoiminnalle sekä sepelvaltimotaudille. Kilpirauhashormonit vaikuttavat verenpaineeseen myös reniini-angiotensiini-

aldosteronijärjestelmän kautta. T3 stimuloi reniinin tuottoa maksassa ja natriureettisten peptidien eritystä sydämen myosyyteistä. (Klein ja Danzi 2007)

Kilpirauhashormonien vaikutukset aivotoiminnalle tulevat energiantuotannon, välittäjäaineiden säätelyn ja kuljetusproteiinien sekä deiodinaasien kautta. Mikäli kilpirauhashormoneja on vähän, energiantuotanto heikentyy. Riittävä energiantuotanto on tärkeää normaalille aivotoiminnalle. Hypotyreoosin yleisin oire onkin väsymys. (Välimäki et al 2009) Väsymys voi johtaa merkittäviin haasteisiin suoriutua päivän toiminnoista (van der Deure et al 2008). Hypotyreoosi saattaa myös aiheuttaa masennusta, ahdistusta, muistihäiriöitä sekä tarkkaavuuden haasteita. Aivojen toiminnan kannalta kilpirauhashormonin määrä ja sen metabolian säätely on tärkeää. Kilpirauhashormonit säätelevät hermoston toimintaa sekä aivojen että ääreiskudosten tasolla. Muutokset kilpirauhashormonitasapainossa on yhdistetty useisiin hermostollisiin oireisiin. (Välimäki et al 2009)

MCT8 ja OATP1C1 ovat pääasialliset kilpirauhashormonien kuljetusproteiinit veriaivoesteen läpi. Aivot saavat 50–70 % T3:sta DIO2-välitteisen muunnon kautta ja loput verenkierrosta joko T4:na tai T3:na kuljetusproteiinien avulla. DIO3 inaktivoi T3:a ja säätelee näin kilpirauhashormonien saatavuutta ja aktiivisuutta solutasolla. (van der Deure et al 2008, Morte et al 2010, Schroeder ja Privalsky 2014, Hernandez ja Stohn 2018, Bianco et al 2019) Kilpirauhashormonien kuljetuksessa ja muunnossa osallisena olevia proteiineja koodaavien geenien polymorfismien on esitetty vaikuttavan potilaiden hyvinvointiin. OATP1C1 polymorfismit on yhdistetty väsymykseen ja masennukseen. (van der Deure et al 2008) DIO2 Thr92Ala polymorfismin on tutkittu vähentävän T4/T3 muuntoa (Jo et al 2019). Hiirillä, joilla on tämä polymorfismi, T3-tuotanto on 20 % pienempi. Vaikka niillä on normaali seerumin T3-pitoisuus, kilpirauhashormonien signaali on vähentynyt osassa aivoalueita. Nämä hiiret eivät olleet fyysisesti aktiivisia, nukkuivat enemmän ja he vaativat enemmän aikaa muistinvaraisissa tehtävissä. (Bianco et al 2019, Jo et al 2019) DIO3 poistogeenisillä hiirillä seerumin T4 ja T3 pitoisuudet olivat matalat, koska hypothalamus-aivolisäke-akseli sekä perifeerinen kilpirauhashormonien pitoisuuden säätely eivät toimi normaalisti. Vaikka kilpirauhashormonipitoisuudet ovat normaalit tai matalat, heikentynyt DIO3 aktiivisuus voi johtaa T3 pitoisuuden kasvuun solutasolla useilla aivoalueilla. Tämä voi johtaa muutoksiin aivojen toiminnassa, mistä voi seurata klinisiä oireita. (Hernandez et al 2010)

T3:n roolista välittäjäaineena sekä välittäjäaineiden vaikutusta ja niiden reseptoreiden esiintymistä säätelevänä tekijänä hippokampuksella on tehty tutkimuksia. Tämän on päätelty selittävän hypotyreoosin vaikutuksia muistitoiminnoille sekä oppimiselle. (Cooke et al 2014, Wang et al 2015, Losi et al 2018) Samansuuntaisia tutkimuksia on raportoitu koskien myös muita aivoalueita (Zhang et al 2015). Nagamachi et al (2004) havaitsivat verenkierron vähentyneen aivojen parietaalilohkojen takaosassa sekä okkipitaalilohkoissa 66.7 % potilaista. Levotyroksoosihoidon jälkeen verenkierto parantui 56.3 % potilaista. Verenkierron väheneminen saattaa olla masennusoireiden taustalla. (Nagamachi et al 2004).

Hypotyreoosi voi vaikuttaa perifeerisesti lihasten toimintaan. Se johtaa lihasten väsymiseen ja heikkoon rasituksen sietoon sekä myopaattisiin löydöksiin. Lihaksissa saattaa olla myös tahdosta riippumattomia nykäyksiä. (Välimäki et al 2009) Hypotyreoosipotilailla on havaittu ohutsäieneuropatian oireita ja löydöksiä sekä hypersensitisaatioon viittaavia oireita. Potilaalla voi olla polttelua, kihelmöintiä tai särkyä jaloissa ja käsissä. Raajoissa voi esiintyä myös pistelyä ja puutumista sekä hermopinne, kuten karpaalitunnelioireyhtymä. Kipuja voi olla myös lihaksissa ja nivelissä. Liikkeet voivat olla kömpelöitä sekä hitaita ja tämän lisäksi refleksit ovat hidastuneet. (Ørstavik et al 2006, Välimäki M et al 2009, Williams Textbook of Endocrinology 2020)

2.3.1. Kilpirauhasen poiston jälkeinen hypotyreoosi

Perinteisesti kilpirauhasen poiston jälkeen plasman T3-tason on ajateltu olevan riittävä ääreiskudoksissa tapahtuvan T4/T3 muunnon vuoksi. Tutkimuksissa on selvinnyt, että atyreootisilla potilailla hypotalamus-aivolisäkeakselin negatiivinen takaisinkytkentä ei toimi normaalisti ja sen vuoksi sekä T3-pitoisuus että homeostaattinen tasapaino poikkeavat merkittävästi terveistä. (Hoermann et al 2015) Tämä selittää, miksi atyreootisilla potilailla on matala T3-pitoisuus, vaikka TSH on viitteissä. Jäljellä olevan oman kilpirauhaskudoksen rooli T3-pitoisuuden stabiloinnissa on merkittävä. Tämä ilmiö nähdään noin 15 % atyreootisista potilaista (Hoermann et al 2015). Atyreoottisilla potilailla on havaittu muuttunut T3/T4 suhde, muuttunut TSH ja T3 suhde sekä puutteellinen T4/T3 muunto. Ratkaisuksi pidetään L-T4 annoksen lisäämistä, mutta L-T4 annoksen nostaminen voi lisätä T3:n puutetta, koska lisääntynyt T4 inaktivoidaan rT3:ksi. Tällöin

T3-pitoisuus plasmassa säilyy edelleen matalana L-T4 annoksen nostosta huolimatta. (Hoermann et al 2015) Matala T3-pitoisuus voi johtua ääreiskudosten dejodinaation riittämättömyydestä ylläpitää T3-pitoisuutta. Hormonipitoisuuksien takana on ääreiskudosten ja hypotalamuksen välinen ero DIO2 aktiivisuudessa. Negatiivinen takaisinkytkentä ei aktivoidu, koska hypotalamuksen DIO2 inaktivaatio on vähäisempää kuin ääreiskudoksissa. TSH pitoisuus voi näin ollen olla normaali, vaikka ääreiskudokset ovat hypotyreoottisessa tilassa. (Salmela 2019)

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa on havaittu, että T3-pitoisuus jää matalaksi L-T4 hoidolla. Tutkitut kudokset olivat hypotyreoottisessa tilassa, vaikka TSH oli viitteissä. Kudosten hypotyreoosi korjaantui hoitoon lisätyllä T3:lla. (Escobar-Morreale et al 1995, Escobar-Morreale 2015, Hoermann et al 2015) Hypotyreoosin korjaantuminen edellytti, että plasman TSH, T4-V ja T3-V sekä kudosten T4 ja T3 olivat viitteissä sekä DIO1 että DIO2 toimivat normaalisti. Hormonipitoisuuksien säätely oli spesifistä kullekin kudokselle ja hormonitasapaino riippui kudoksesta. (Escobar-Morreale et al 2015) Kudosten hypotyreoosista kertovat myös Accorini et al (2016). Atyreoottisilla LT4 hoidetuilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa sydämen T4- ja T3-pitoisuudet eivät korjaantuneet, vaikka plasman vastaavat arvot olivat viitteissä (Accorini et al 2016).

Atyreoottiset potilaat pitävät haastavimpana oireena väsymystä ja heikkoutta leikkauksen jälkeisessä hoidossa riippumatta leikkausta edeltäneestä tilasta. Kilpirauhassyövän, Hashimoton taudin, monikyhmystruuman ja myrkkystruuman leikkauksen jälkeen potilaat kokivat väsymyksen ja heikkouden hankalimpana oireena. (Ott et al 2011, Bukvic et al 2014, Zivaljevic et al 2015, Hughes et al 2020) Hughes et al (2020) totesivat, että väsymys ja laskenut energiataso korreloivat kilpirauhashormonikorvaushoidon kanssa syöpäpotilailla. Nämä oireet olivat pahentuneet leikkauksen jälkeen. (Hughes et al 2020) Hashimoton tautia sairastavien oireet yhdistettiin korkeisiin TPO-vasta-aineisiin. Väsymyksen lisäksi heillä esiintyi ärtyneisyyttä ja hermostuneisuutta sekä kuivat hiukset. (Ott et al 2011) Hashimoton tautia sairastavilla oli enemmän hypotyreoosin oireita verrattuna struuman sairastaneisiin. Molemmissa ryhmissä elämän laatu oli potilaiden mielestä parempi leikkauksen jälkeen. (Zivaljevic et al 2015) Myös Bukvic et al (2014) raportoivat potilaiden elämän laadun parantuneen leikkauksen jälkeen. Naisilla oli miehiä enemmän merkittävää paranemista oireissa. (Bukvic et al 2014)

2.4. Hypotyreoosin hoitosuositukset ja hoito

Hypotyreoosipotilaiden kilpirauhanen ei enää tuota tai tuottaa vähäisiä määriä trijodityroniiniä (T3), joten he ovat riippuvaisia tyroksiinista (T4) muunnon kautta saatavasta T3:sta. Kun levotyrokksiini saadaan tabletista, kaikki kudosten saatavilla oleva T4:sta saadaan seerumista (Van der Deure et al 2008, Idrees et al 2020). Hypotyreoosia on perinteisesti hoidettu eläinperäisillä valmisteilla, joissa yhdistyvät T4 ja T3 suhteessa 38:9, ja jotka on valmistettu kuivatusta eläimen kilpirauhasesta. Synteettinen L-T4 eristettiin ensimmäisen kerran 1914 ja valmistettiin 1926. Tästä huolimatta eläinperäisiä lääkkeitä käytettiin enemmän 1960-luvulla saakka. Eläinperäisten lääkkeiden haasteina olivat annosten säätö sekä ylilääkitys. Laboratoriomenetelmien kehittyminen sekä perifeerisen T4/T3 muunnoksen havaitseminen yhdessä tyroksiinin kehittämisen kanssa ovat vakiinnuttaneet L-T4 hypotyreoosin hoitomuodoksi. Synteettinen L-T4 oli tasalaatuisempaa ja syrjäytti eläinperäiset lääkkeet siitä syystä. L-T4:n puoliintumisaika on pitkä, se on turvallinen annostella ja se normalisoi TSH-arvon. L-T4 hoidosta huolimatta potilailla esiintyy hypotyreoosin oireita ja he ovat tyytymättömiä hoitoonsa. Ratkaisuksi on esitetty yhdistelmähoitoa synteettisellä levotyroksiinilla (L-T4) ja trijodityroniinilla (L-T3). Eläinkokeissa tästä hoidosta on saatu hyviä tuloksia. Yhdistelmähoidosta ihmisillä on tehty useita tutkimuksia, joiden tulokset ovat ristiriitaisia. Eläinperäisiä valmisteita käyttävistä potilaista on myös tehty tutkimuksia. (Saravanan et al 2002, Celi et al 2011, Wiersinga et al 2012, Michaelsson et al 2015, Peterson et al 2018, McAninch ja Bianco 2019, Midgley et al 2019, Toloza et al 2020) Tutkimuksia tarkastellaan luvussa 2.4.3.

Kilpirauhasen vajaatoiminnan selvittämiseksi käytetään kilpirauhashormonien pitoisuuden mittaamista seerumista tai plasmasta. Kilpirauhashormonien viitevälit vaihtelevat eri laboratorioissa mittaustapojen mukaan. Lisäksi ne ovat laajat, esimerkkinä ovat HusLabin viitevälit aikuisilla: TSH 0.5-4 mU/l, T4-V 12–23 pmol/l, T3-V 2.6–6 pmol/l (Tutkimustiedoite 2019:63. Huslab 15.10.2019) T4-V ja T3-V mittaavat sitoutumattomana veressä olevan hormonin määrää. Ne voivat toimittaa hormonin tehtäviä kehossa ainoastaan sitoutumattomina. TSHn ollessa yli 10 mU/L, kilpirauhasen vajaatoiminta pitää aina hoitaa. Mikäli kliinisiä oireita on, hoitoa suositellaan myös matalammilla arvoilla. (Välimäki 2002) TSH on tärkein laboratorioarvo hypotyreoosin hoidossa (Välimäki et al 2009, Salmela et al 2016). TSH:n käyttö on perusteltua, koska se reagoi moninkertaisesti pieneen muutokseen veren kilpirauhashomonipitoisuuksissa (Hoermann et al 2015).

Thyroxin® (levotyrokksiini, L-T4) otetaan aamulla yhtenä annoksena 10 min ennen aamupalaa. Tyrokksiini imeytyy mahalaukusta sekä ohutsuoletta 80 prosenttisesti. (Välimäki et al 2009) Hoitotavoitteena pidetään TSH 1 - 2 mU/l (Välimäki et al 2009, Peterson et al 2018). Jos TSH on korkeampi, annosta lisätään. T4-V tulisi asettua viitealueen yläosaan. Keskimääräinen annos on 100–200 µg päivässä. (Välimäki et al 2009) TSH-tavoitteesta voidaan joutua luopumaan, mikäli potilas ei voi hyvin (Välimäki et al 2009). Joillakin potilailla onnistunut hoito vaatii tyrokksiiniannoksen, jonka vuoksi TSH-pitoisuus on pieni. Se on hyväksyttävää, mikäli T4-V tai ainakin T3-V on viitealueella eikä potilaalla ole hypertyreoosin oireita. (Välimäki 2002)

TSH:n käyttö kilpirauhasmetabolian mittarina on saanut paljon kritiikkiä. TSH:n viitearvoon asettuu 95 % terveistä aikuisista. TSH:n viitearvot eivät ole hyvä mittari suurimmalle osalle väestöstä, koska optimaaliset kilpirauhasarvot ovat yksilölliset. (Hoermann et al 2015) Jokaisen henkilökohtainen viitealue, jolla vointi on hyvä, on hyvin kapea, eikä sitä voi verrata koko populaation viitearvoon. Myös se T4-V-arvo, jolla potilas voi hyvin, on yksilöllinen. Lisäksi tähän vaikuttaa DIO1 ja DIO2 välitteisen muunnon taso suhteessa potilaan yksilölliseen perintötekijöihin perustuvaan tarpeeseen. (Hoermann et al 2019, Jo et al 2019, Midgley et al 2019) Salmela (2019) kuvaa jokaisella terveellä henkilöllä olevan sisäinen ”termostaatti”, joka säätää TSH arvon yksilöllisesti. Tämä TSH-pitoisuus varmistaa vakaan T3-pitoisuuden veressä vakaan seerumin T4- ja T3-pitoisuuden avulla. (Salmela 2019) TSH on kuitenkin epäsuora mittari kilpirauhashormonin saatavuudesta, eikä sen perusteella voida diagnosoida tiettyä kilpirauhasairautta (Williams Textbook of Endocrinology 2020). TSH kuvaa aivolisäkkeen käsitystä kilpirauhashormonitilanteesta. TSH ei kerro, mikä tilanne muissa elimissä on. (Välimäki 2013) L-T4 hoito poikkeaa normaalista fysiologiasta, koska hoidosta puuttuu kudoksesta, joka tuottaa 10 % luonnollisesti tuotetusta T3:sta. Tästä syystä terveiden aikuisten TSH-viiteväli ei voi toimia atyreoottisten potilaiden hoidon perustana, eikä se voi yksinään määrittää hoidon riittävyyttä näillä potilailla. (Hoermann et al 2015)

Hashimoton tautia sairastavien potilaiden hypotyreoosin aste vaihtelee ja voi edetä hitaasti. Myös kilpirauhasen oma T3 tuotannon aste vaihtelee tästä syystä. Siispä potilaiden liukuma eutyreoosista hypotyreoosiin etenee yksilöllisesti (Midgley et al 2019, Hoermann et al 2009) Wartofsky ja Dickey (2005) raportoivat, että 95 % väestöstä TSH on alle 2.5 mU/l (keskiarvo on 1.18 ja 1.40 mU/l). He esittävät, että kaikki oireiset, joiden TSH on yli 2.5 mU/L tulisi tutkia. (Wartofsky ja Dickey 2005)

Walsh et al (2006) taas eivät yhdistäneet TSH muutoksia välillä 0.3–2.8 mU/l oireiden esiintymiseen (Walsh et al 2006).

Tutkimuksissa on havaittu, että LT4 hoidettujen potilaiden seerumin T4-pitoisuus on korkeampi ja T3-pitoisuus on matalampi sekä atyreoottisilla että hypotyreoottisilla kuin terveillä (Gullo et al 2011, Wiersinga et al 2012). Myös L-T4 annoksen riittävyttä on tutkittu. Ajatellaan, että L-T4 annoksen tulee olla suurempi, jolloin TSH painuu viitteen alaosaan, jotta T3-pitoisuus nousisi riittävälle tasolle. Tämä tarkoittaa sitä, että T4/T3 suhde on korkeampi kuin terveillä. (Wiersinga et al 2012) Atyreoottisilla tarvittiin suurempi määrä L-T4:a saamaan sama TSH-vaste. Aivolisäkkeen TSH-vaste jää alhaisemmaksi kuin terveillä, koska tyreotrooppiset solut eivät ole yhtä herkkiä T4:n vaihtelulle seerumissa. Tämä viittaisi siihen, että kilpirauhashormonien vaikutus aivolisäkkeeseen on muuttunut. Tästä syystä eutyreoosin markerina ei voida pitää TSH:n asettumista viiteväliin. (Gullo et al 2011) Ito et al (2012) havaitsivat, että atyreoottisilla potilailla TSH:n tulee olla lähes mittaamaton, jotta he saavuttaisivat saman T3-V-pitoisuuden kuin ennen leikkausta. He toteavat tämän kompensoivan puuttuvaa kilpirauhasen T3 tuotantoa. Mikäli potilailta mitataan vain TSH ja T4-V, jää tämä huomioimatta, eikä potilaan hormonitaso ole riittävä. Useat lääkärit uskovat, että potilaan lähes mittaamaton TSH asettaa heidät alttiiksi subkliiniseksi tyrotoksikoosille, sydämen toiminnan häiriöille tai osteoporoosille, mutta tästä ei ole näyttöä. (Ito et al 2012) Vuonna 2017 Ito et al raportoivat, että atyreoottiset potilaat, joiden TSH oli lähes mittaamaton, olivat lähinnä eutyreoosia. Viitealueella olevat TSH arvot saivat aikaan kudosten hypotyreoosin näillä potilailla. (Ito et al 2017) On myös mahdollista, että L-T4:lla hoidetuilla potilailla T4/T3 muunto ääreiskudoksissa on heikentynyt. Tällöin T3-pitoisuuteen perustuva TSH:n negatiivinen säätelyjärjestelmä ei toimi. Kilpirauhashormonien suhde on muuttunut ja TSH:a ei voi käyttää lääkityksen riittävyyden mittarina. (Hoermann et al 2019)

Flynn et al (2010) tutkivat levotyrokseenihoidon haittavaikutuksia ja raportoivat, ettei matala (0.04 – 0.4 mU/l) TSH aiheuta haittavaikutuksia levotyrokseenillä hoidetuilla potilailla (n=16 426). He havaitsivat, että sydän – ja verisuonisairauksia, rytmihäiriöitä sekä murtumia esiintyi eniten potilailla, joiden TSH oli korkea (yli 4mU/l) tai mittaamattoman matala (alle 0.03 mU/l). He pääättelevät, että on turvallista hoitaa potilaita levotyrokseenillä niin, että TSH on välillä 0.04–0.4 mU/l. (Flynn et al 2010, Leese ja Flynn 2010) Thayakaran et al (2019) havaitsivat (n=162 369) kohonneen riskin sydän- ja verisuonisairauksille korkeilla TSH arvoilla (yli 10 mU/L). Matala (0.1–

0.4 mU/l) tai mittaamaton (<0.1 mU/l) TSH suojasi sydämen vajaatoiminnalta. Mittaamattomassa sekä korkeimmissa (>4 mU/L) TSH-ryhmissä kuolleisuus oli kohonnut. Murtumariski havaittiin vain TSH > 10 mU/l arvoilla. (Thayakaran et al 2019) Brancatella ja Marcocci (2020) tarkastelevat review-artikkelissaan TSH:n vaikutusta luustoon. He raportoivat useiden tutkimusten päätyneen siihen tulokseen, ettei mittaamattomasta TSH-arvosta ole haittaa luustolle ennen vaihdevuosisia. (Brancatella ja Marcocci 2020)

Mikäli potilas ei voi hyvin, on tärkeä selvittää, että LT4 otetaan ohjeen mukaan. Salmela et al (2016) eivät suosittele T3-V:n selvittämistä perusterveydenhuollossa. He kirjoittavat, että T3 hoito vaatii merkittävästi lisää resursseja hoidon seurantaan sekä lisää kustannuksia. (Salmela et al 2016). Hoermann et al (2015) sekä Jo et al (2019) pitävät T3-pitoisuutta tärkeimpänä markkerina toimivasta kilpirauhasmetaboliasta. Muunto-ongelmaan pitäisi erityisesti kiinnittää huomiota, mikäli T3-V ja TSH eivät ole normaalissa suhteessa keskenään. He painottavat, että T4-V ja T3-V testit tulisi standardoida. Laboratoriotulosten lisäksi tulisi arvioida potilaan historia sekä oireet. (Hoermann et al 2015, Jo et al 2019)

Suomessa Fimea tilastoi erityisluvan vaativien lääkkeiden käyttäjille myönnetyt erityisluvat. Tilastoinnin haasteena on se, että samalla henkilöllä voi olla voimassa yhtä aikaa useampia erityislupia. Vuonna 2019 on ollut voimassa yhteensä 908 erityislupaa eläinperäisiin valmisteisiin. Synteettiseen L-T3 valmisteisiin (Liothyronin ja Thybon) on ollut voimassa yhteensä 2204 erityislupaa. Eläinperäisten lääkkeiden osuus hypotyreoosin hoidossa on laskenut viime vuosina, kun taas synteettisen T3-lääkkeen osuus on kasvanut. (Fimean tilastot, sähköposti 24.6.2020)

Levotyroksiini on Kelan erityiskorvaama lääke koodilla Y104. Merkinnän saavat lääkärin b-lausunnolla kaikki, joilla on diagnosoitu kilpirauhasen vajaatoiminta tai leikattu kilpirauhanen. Subkliinistä kilpirauhasen vajaatoimintaa ei pidetä erityiskorvaukseen oikeuttavana sairautena. (Kela) Erityiskorvaus on myönnetty 88 240 henkilölle Suomessa. (Kelan tilastot sähköposti 21.9.2020, Suomen kilpirauhaspotilaat ry)

2.4.1 Hoitosuosituks

Useissa hoitosuosituksissa suositellaan L-T4 hoitoa potilailla, joilla on juuri diagnosoitu hypotyreoosi. Mikäli hoitovaste on huono ja potilaalla on edelleen oireita, suositellaan muiden

sairauksien poissulkemista. Yhdistelmähoitokokeilu on perusteltu oireisilla potilailla, mikäli muita oireita selittäviä tekijöitä ei löydy. (Idrees et al 2020)

ATA (American Thyroid Association) suosittelee levotyrokksiinihoitoa käytettäväksi hypotyreoosin hoitoon. ATA kuvaa ohjeissaan vuonna 2014, etteivät ole löytäneet yhtenäisiä todisteita yhdistelmähoidon tai eläinperäisillä kilpirauhasvalmisteilla toteutetun hoidon paremmuudesta. Pitkäaikaiset kliiniset tutkimukset näillä valmisteilla tapahtuvasta hoidosta puuttuvat vielä. Lisäksi ATA kaipaa enemmän tietoa trijodityroniinin vaikutuksista ja kuinka siihen vaikuttaa esimerkiksi potilaan ikä, muuta sairaudet ja kudosten T3-pitoisuudet. Lisäksi ATA kaipaa TSH:n rinnalle toimivia biomarkkereita. Tutkimuksissa pitäisi kiinnittää huomio siihen, kuinka yhdistää oirekyselyt sekä biokemialliset arviot luotettavien tulosten saamiseksi. (Jonklaas J et al. 2014)

Euroopan kilpirauhasyhdistyksen (ETA) ohjeet hypotyreoosin hoitoon L-T4 ja L-T3 yhdistelmälääkityksellä julkaistiin vuonna 2012. Ohjeissa esitetään, että yhdistelmähoitoa voidaan kokeilla tietyissä tapauksissa. Ohjeissa kerrotaan 5–10 %:lle hypotyreoosipotilaista jäävän oireita, vaikka heidän tyreotropiini (TSH) arvonsa ovat viitearvon sisällä. Ohjeissa ETA pohtii, voisivatko nämä potilaat hyötyä L-T4 ja L-T3 yhdistelmälääkityksestä. He arvioivat, että tällä hetkellä yhdistelmälääkityksen paremmuutta puoltavia tutkimustuloksia ei ole riittävästi ja sen käyttö on edelleen kiistanalaista. He kuitenkin rohkaisevat yhdistelmälääkityksen käyttöön, mutta ehdottavat, että se olisi kokeellista, endokrinologin tai sisätautilääkärin määräämää ja kokeilu kestäisi kolme kuukauden ajan. Hoidon riskit tulisi selittää potilaalle huolellisesti ja mikäli oireisiin ei saada helpotusta, tulisi hoito lopettaa. LT4/LT3- annoksen tulisi olla 13:1–20:1 painon mukaan. LT4 otetaan kerran päivässä ja koska T3:n puoliintumisaika on lyhyt, L-T3 otetaan kahtena annoksena. Yhdistelmälääkityksen tavoitteena ei ole vain seerumin TSH ja T4-arvon normalisoituminen, vaan lisäksi T4/T3 suhteen normalisoituminen. Ohjeiden toivotaan auttavan lääkäreitä tunnistamaan potilaat, jotka voisivat hyötyä yhdistelmähoidosta. (Wiersinga et al 2012)

Suomen Endokrinologiyhdistys antoi omat suosituksensa hypotyreoosin hoitoon vuonna 2019. He kuvaavat, että 80 % potilaista saavuttaa sekä biokemiallisen että kliinisen eutyreoosin levotyrokksiini-korvaushoidolla. He suosittelevat, että hoidon tavoitteena olisi viitteissä oleva T4-arvo sekä TSH-arvo noin 1 mU/L. He linjaavat, että lääkäreiden tulisi aktiivisesti etsiä syitä oireiden esiintymiseen L-T4 hoidon aikana ja listaavat tekijöitä, jotka voivat olla potilaiden kokemien elämänlaatua heikentävien oireiden taustalla. He suosittelevat, että synteettinen trijodityroniini voidaan ottaa levotyrokksiinin rinnalle. Tämä vaatii endokrinologin tai

sisätautilääkärin huolellista seuranta. Yhdistelmälääkityskokeilun tulisi kestää 3–6 kk. Jos haittavaikutuksia ei ilmene ja potilas hyötyy lääkkeestä, perusterveydenhuolto voi määrätä lääkkeen. Suomessa synteettisen T3- valmisteen käyttöön tarvitsee erityislupan Fimealta sekä paperisen reseptin, joka säilytetään siinä apteekissa, jota erityislupa koskee. (Suomen Endokrinologiyhdistys 2019)

2.4.2. Oireet levotyroksiinimonoterapialla (L-T4)

Mikäli potilas ei voi hyvin, vaikka hänen on laboratorioarvonsa ovat viitearvoissa, tulee oireita syitä selvittää (Välimäki et al 2009). ETA:n ohjeissa L-T4 hoidettujen potilaiden oireet jaetaan epäspesifisiin syihin sekä spesifisiin syihin. Epäspesifiset syyt liittyvät sairauden kroonisuuteen ja ajatukseen siitä, että sairaus itsessään laskee potilaiden mielialaa ja yleistä terveyden tunnetta. Spesifiset syyt liittyvät kilpirauhassairauteen tai hormonikorvaushoitoon. Näitä ovat sekä muut että kilpirauhasen autoimmuunisairaudet, riittämätön L-T4 annos ja LT-4 hoidon riittämättömyys. (Wiersinga et al 2012)

Salmela et al (2016) listaavat muita sairauksia, joista L-T4 hoidettujen oireet voisivat johtua. Tarkasteltavia sairauksia ovat anemia, hyperkalsemia, tulehdustila, diabetes, B12-vitamiinin puute, muu autoimmuunisairaus, kilpirauhasen autoimmuunisairaus. (Salmela et al 2016) Syynä voi myös olla kilpirauhashormonien poikkeavat pitoisuudet kudoksissa ja veressä sekä myös geneettiset tekijät (Salmela 2019).

L-T4 hoidon riittämättömyyttä on tutkittu useissa tutkimuksissa. On saatu yhä enemmän tutkimustuloksia siitä, että levotyroksiini ei korjaa kudostason hypotyreoosia kaikilla potilailla (Gullo et al 2011, Castagna et al 2017). Saravanan et al (2002) yhdistivät viitearvossa olevan TSH:n heikentyneeseen psyykkiseen hyvinvointiin (Saravanan et al 2002). Syyksi on ehdotettu sitä, että L-T4 hoito ei pysty jäljittelemään kilpirauhashormonien normaalia fysiologista suhdetta. Normaalit seerumin TSH- ja T3-pitoisuudet saavutetaan nostamalla L-T4 annosta, jotta seerumin T4-pitoisuus nousee. Tällöin T4/T3 suhteesta muodostuu korkeampi kuin terveillä. (Gullo et al 2011, Wiersinga et al 2012, Peterson et al 2016, Wouters et al 2017) Gullo et al (2011) havaitsivat, että yli 20%:lla potilaista T3- ja T4-arvot ovat epätyypilliset, vaikka TSH on viitearvossa. Myös plasman T4- ja T3-pitoisuudet vaihtelivat potilaasta toiseen, mikä viittaa potilaiden erilaiseen kykyyn tuottaa T3:a.

Tämä viittaa siihen, ettei ääreiskudosten dejodinaatio pysty korvaamaan puutetta T3:n tuotossa. TSH:n ja kilpirauhashormonien pitoisuudet viittaavat epänormaaliin negatiiviseen säätelyjärjestelmään. (Gullo et al 2011)

Bianco et al (2019) mukaan potilaiden DIO2 polymorfismin aiheuttamat T3-tuotannon haasteet tulevat esiin L-T4 lääkityksellä. Potilaat pärjäävät hyvin, kunnes heille kehittyy hypotyreoosi tai heidän kilpirauhasensa leikataan, koska kilpirauhanen pystyy kompensoimaan ääreiskudosten vähentyntä T3-tuotantoa. (Bianco et al 2019) Tästä syystä kilpirauhashormonipitoisuus plasmassa riippuu T3-riippuvaisesta geeniekspressiosta vain osittain. Se miten solut käsittelevät ja saavat T3:a riippuu kudoksesta ja siinä esiintyvistä kuljetusproteiineista sekä dejodinaaseista. Nämä paikalliset säätelymekanismit voivat asettaa haasteen kilpirauhashormonien normalisoitumiselle kaikissa hypotyreoottisissa kudoksissa. (Wiersinga et al 2012) Atyreoottisten potilaiden T3-pitoisuus vaihtelee, mikä viittaa siihen, että DIO2:n kyky tuottaa T3:a on yksilöllinen (Gullo et al 2011).

McAnicnh ja Biancon (2019) mukaan kilpirauhasmetabolia ei korjaannu kaikissa kudoksissa levotyroksiinihoidolla. Heidän havaintojensa mukaansa lipiditasapaino ei korjaantunut, koska maksa oli edelleen hypotyreoosissa. Vaikka L-T4 hoidetuilla potilailla TSH oli viitearvossa, seerumin LDL sekä kokonaiskolesteroli olivat normaalia korkeampia. (McAninch ja Bianco 2019) Samaa raportoivat myös Peterson et al (2016). Levotyroksiinia käyttävillä oli myös korkeampi BMI ja he käyttivät enemmän beetasalpaajia, statiineja sekä mielialalääkkeitä. (Peterson et al 2016) L-T4 hoito on yhdistetty matalampaan energian kulutukseen levossa, vaikka TSH oli viitearvossa. Tämä voi johtua matalammasta T3-pitoisuudesta ja näin ollen kudosten hypotyreoosista. (Samuels et al 2016) Oireiden taustalla voi olla kudosten erilainen T3-tuotanto ja sen seurauksena erilaiset solunsisäiset T3-pitoisuudet. Sopiva T3-pitoisuus aivolisäkkeelle, mikä tarkoittaa normaalia TSH-arvoa, voi olla liikaa sydämelle, mistä seuraa rytmihäiriöitä. Sama määrä voi olla liian vähän keskushermostolle, mistä seuraa väsymystä. (Välimäki et al 2009)

Useat tutkimukset raportoivat potilaiden oireita, vaikka heidän L-T4-hoitonsa vaikuttaa optimaaliselta. Potilailla esiintyy edelleen hypotyreoosin oireita, erityisesti kognitiivisia oireita sekä masennusta. (Saravanan et al 2002, Wekking et al 2005, Jonklaas et al 2008, Nygaard et al 2009, Peterson et al 2018). Samuels et al (2007) tekivät tutkimuksen levotyroksiinihoidettujen potilaiden hyvinvoinnista. He havaitsivat, että potilaiden TSH-arvot olivat korkeat ja päättelivät, että heidän L-T4 annoksensa oli liian matala. He ehdottavat L-T4 annoksen nostoa, mikä voisi helpottaa

potilaiden kokemia kognitiivisia oireita sekä madaltunutta henkistä hyvinvointia. (Samuels et al 2007)

Panicker et al (2009) havaitsivat, että yli 40-vuotiailla L-T4 hoidetuilla naisilla oli enemmän masennus- ja ahdistusoireita kuin niillä, jotka eivät käyttäneet levotyroksiinia (Panicker et al 2009). Romero-Gómez et al (2019) päätyivät tutkimuksessaan samaan tulokseen: levotyroksiinihoidetuilla naisilla oli todennäköisemmin ahdistus- ja masennusoireita kuin verrokeilla (Romero-Gómez et al 2019). TSH:lla oli yhteys sekä ahdistuksen että masennuksen kanssa. Mitä korkeampi TSH oli, sitä enemmän oireita esiintyi. (Panicker et al 2009) Saravanan et al (2006) raportoivat, että L-T4 käyttäjien henkisen hyvinvoinnin laskevan, kun TSH nousee ja T4-V laskee. Näin tapahtui myös viitearvojen sisällä. He eivät havainneet yhteyttä T3-V:n kanssa. (Saravanan et al 2006)

2.4.3. Tutkimukset hoitomuodoista

Laajoissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu L-T4 hoidettujen potilaiden kilpirauhasarvoja, on todettu, että useilla näistä potilaista plasman T3-pitoisuus on joko viitearvon alaosassa tai alle sen. Samalla plasman T4-pitoisuus on korkea, vaikka TSH on viitearvossa. T3-pitoisuus saadaan nousemaan viitearvoon vain, mikäli T4-pitoisuus nousee ja TSH on mittaamattoman matala. (Gullo et al 2011, Ito et al 2012, Peterson et al 2016) Jonklaas et al (2008) tutkivat 50 potilaan plasman T3-pitoisuutta ennen ja jälkeen kilpirauhasen leikkauksen, eivätkö havainneet niissä merkittävää muutosta (Jonklaas et al 2008). Levotyroksiinia käyttävillä hypotyreoosipotilailla T4/T3 suhde on 25 % korkeampi kuin terveillä ihmisillä samankaltaisilla TSH-arvoilla. (Nygaard et al 2009) Jotkut potilaat voivat paremmin, kun heidän päivittäinen L-T4 annoksensa oli 50 µg suurempi kuin TSH:n asettuminen viiteväliin vaatisi. Nämä havainnot tukevat ajatusta siitä, että kilpirauhasen tuottamaa T3:a kompensoidaan lisäämällä L-T4 annosta ja annokset, joilla TSH normalisoituu ovat riittämättömiä. (Escobar-Morreale et al 2015)

Atyreoottisilla rotilla L-T4 annos, joka asettaa TSH:n viitearvoon, saa aikaan plasman T4-pitoisuuden asettumisen yli viitearvon ja T3-pitoisuuden viitearvon alle. L-T4 ja L-T3 yhdistelmähoito sai kaikki nämä kolme arvoa asettumaan viitteisiin. (Escobar-Morreale et al 1996) Werneck de Castro et al (2015) tutkivat DIO2 ubikitinaatiota rotilla ja löysivät kudoksesta riippuvaisia eroja DIO2 ubikitinaatiassa. TSH:n normalisoiva L-T4 annos vähensi DIO2

riippuvaista T4/T3 muunnosta ja suurin osa plasman T3:sta on tällöin peräisin DIO1 reitiltä. Tämä tarkoitti sitä, että L-T4 annoksen kasvu johtikin T3-pitoisuuden pienenemiseen. Hypotalamuksen DIO2 välitteiseen T3-tuotantoon tällä ei ollut merkitystä. Näin TSH:n erityys pysyi normaalina, mutta plasman T3-pitoisuus ei. Tutkijat päättelivät tämän olevan syynä atyreoottisten rottien korkeaan T4/T3 suhteeseen. He myös havaitsivat, että mitokondrioiden määrä maksassa sekä luurankolihasessa oli pienentynyt n 20 %. Kolesterolia oli kohonnut noin 30 %. Näitä vaikutuksia ei esiintynyt yhdistelmähoidolla, jolloin kudosten T3-pitoisuus normalisoitui. (Werneck de Castro et al 2015)

Vaikka tutkimukset jyrsijöillä puoltavat yhdistelmähoidon käyttöä, ihmisillä tehdyistä tutkimuksista on saatu ristiriitaisia tuloksia. Ensimmäiset tutkimukset yhdistelmähoidosta on tehty 1970-luvulla. Taylor et al (1970) raportoivat saaneensa hyviä tuloksia tableteilla, joissa on 50 µg T4:ä ja 15 µg T3:a. Atyreoottisilla potilailla sopiva annos on ollut 150 µg T4 ja 45 µg T3:a. (Taylor et al 1970) Taulukkoon 2 on koottu yhdistelmähoidosta tehtyjä tutkimuksia viimeisen 21 vuoden aikana. Tutkimukset ovat pääasiassa olleet lyhytkestoisia ja niiden tulokset ristiriitaisia, eikä yhdistelmähoitoa pidetä parempana kuin levotyroksiinimonoterapiaa. Tariq et al (2018) ovat tehneet yhden pitkäkestoisimmista tutkimuksista. He tutkivat yhdistelmähoitoa eläinperäisellä sekä synteettisellä valmisteilla kuuden vuoden aikana, keskimääräinen tutkimuksen kesto oli 27 kuukautta. Yhdelläkään potilaista ei ollut mittaamattoman matala TSH tai T4- ja T3-pitoisuus yli viitearvon. Elämänlaatua arvioivassa kyselyssä 92 % eläinperäisellä valmisteella olevista potilaista arvioi voivansa erinomaisesti, yhdistelmähoidolla 88.6 %. Tutkimuksessa ei tullut esiin haittavaikutuksia tai riskejä rytmihäiriöille sekä sydän- ja verisuonisairauksille. (Tariq et al 2018)

Taulukko 2. Tutkimukset levotyrokksiini (LT4) ja trijodityroniini (T3, liohyronin) yhdistelmälaäkityksestä. Tulokset ovat ristiriitaisia.

TEKIJÄT	HOITOMUOTO	ANNOS	n	KESTO	TULOKSET	IKÄ	% PTIT LT4+T3 PAREMPANA
Appelhoff et al 2005	LT4 + T3	T4:T3 10:1 tai 5:1	141	15 vko	paino putosi 5-1, muuten ei vaikutusta + elämäntilaatu, mieliala		52% 5:1, 41% 10:1
Bunericicius et al 1999	LT4 + T3	50µg LT4 vaihdettiin 12,5 µg T3	33	5 vko			suurin osa
Bunericicius et al 2002	LT4 + T3	50µg LT4 vaihdettiin 10 µg T3	10	5 vko	kognitiiviset kyvyt parantivat	24-65	60%
Celi et al 2011	LT4 + T3	TSH tavoite 0,5-1,5mU/l	14	6 vko	LDL ja paino laski		
Chyde et al 2003	LT4 + T3	50µg LT4 vaihdettiin 7,5 µg T3	46	4 kk	ei vaikutusta	18 - 65	
Escobar-Morreale et al 2005	LT4 + T3	100µg+5µg pv ja 87,5µg+7,5µg	28	8 + 8 vko	ei vaikutusta		43% (1,8 vkoa) + 21% (2,8 vkoa)
Faderiev et al 2010	LT4 + T3	1,6µg/kg T4, 25µg vaihdettiin 12,5µg T3	36	6 kk	LDL laski		27% (50% eo preferenssia)
			1216		ei vaikutusta		
Hoang et al 2013	LT4, DTE	75-225µg LT4 /43-172mg DTE	70	16 vko	muisti, keskittyminen, uni, kuulomisti	18 - 65	49% DTE (33% ei preferenssia)
					omnellisuus, energiataso parantunut		
Kaminski et al 2016	LT4 + T3	75 µg LT4 + 15 µg T3	32	8 + 8 vko	ei kardiovaskulaarista riskiä,	15 - 65	
					ei vaikutusta		
Leese et al 2016			400 ja 33955	17v	ei kardiovaskulaarista riskiä		
Michaelsson et al 2015	LT4 + T3, DTE	oma annos	293		80%:lla oireet heppottaneet		81%
Nygaard et al 2009	LT4 + T3	50µg vaihdettiin 20µg x1	59	12 + 12 vko	parantunut elämäntilaatu	18 - 76	49% (35% ei preferenssia)
Rodriguez et al 2005	LT4 + T3	50µg vaihdettiin 10µg x1	30	6 vko	ei vaikutusta		44%
Saravanan et al 2005	LT4 + T3	50µg vaihdettiin 10µg	697	3 kk/ 12 kk	vähentynyt ahdistus, psyyllinen oireil		
					3kk jälkeen, 12 kk ei vaikutusta		
Savka et al 2003	LT4 + T3	50% LT4 vaihdettiin 25 µg T3	40	15 vko	ei vaikutusta	25 - 75	
Siegmund et al 2004	LT4 + T3	100-175 µg 5% korvattu T3	23	12 + 12 vko	ei vaikutusta		
Tanq et al 2018	LT4 + T3, DTE	T3:5->12,5µg (14:1) DTE:15mg->	100	27 kk	ei kardiovaskulaarista riskiä		92% DTE, LT4+T3 100%
					merkittävä paraneminen		
Valizadeh et al 2009	LT4 + T3	50µg vaihdettiin 6,25µg x2	60	4 kk	ahdistus unettomuus parempi,		
					muuten ei vaikutusta		
Wahsh et al 2003	LT4 + T3	50µg vaihdettiin 10µg (5:1)	101	10 vko	ei vaikutusta		

Leese et al (2016) tutkivat liothyroniinin (L-T3) käyttöä potilailla 17 vuoden ajan ja vertasivat riskejä LT4 hoidon kanssa. He eivät havainneet suurentunutta riskiä sydän- ja verisuonisairauksille, eteisvärinälle tai luunmurtumille. Riski antipsykoottisten lääkkeiden käytön aloittamiselle löytyi. LT4-hoidolla TSH oli korkeampi (2.08 vs 1.07 mU/l). (Leese et al 2016) 11 tutkimuksessa on löydetty hyötyjä. Osassa tutkimuksia hyödyt ovat merkittäviä, osassa ne liittyvät painon laskuun, veren rasva-arvoihin sekä ahdistukseen ja mielialaan. (Bunevicius et al 1999 ja 2002, Celi et al 2003, Appellhoff et al 2005, Saravanan et al 2005, Valizadeh et al 2009, Nygaard et al 2009, Fadeyev et al 2010, Hoang et al 2013, Michaelsson et al 2015, Tariq et al 2018) Kuudessa listatussa tutkimuksessa yhdistelmälääkityksen käyttämisestä ei löydetty mitään etuja (Clyde et al 2003, Sawka et al 2003, Walsh et al 2003, Siegmund et al 2004, Escobar-Morreale et al 2005, Rodriguez et al 2005).

Tutkimukset eroavat siinä, kuinka monta kertaa päivässä L-T3 on annosteltu: toisissa kerran päivässä, toisissa kahdesti. Vaihtelua on myös siinä, onko L-T4 hoidon sekä yhdistelmähoidon vaikutusta testattu samalla potilasryhmällä vai eri potilailla. Osassa tutkimuksia potilailla on sama määrätty annos levotyroksiiniä ja se on vaihdettu samaan määrään L-T3:a. Osassa potilaiden omasta annoksesta on vähennetty 50µg ja se on korvattu tietyllä määrällä L-T3:a. Tästä seuraa se, että myös T4/T3 suhde vaihtelee tutkimusten välillä. Tutkimuksissa TSH arvot eroavat hoitomuotojen välillä, TSH ei myöskään pysynyt stabiilina tutkimuksen ajan (Nygaard et al 2009). Rodriguez et al (2005) pohtivat, oliko korvatus T4 osuus liian suuri suhteessa T3:iin (5:1), koska potilaiden TSH nousi. Hoidon aikana T4-pitoisuus laski ja T3-pitoisuus nousi oletetusti. He ehdottavat, että potilaan L-T4 annos tulisi olla mahdollisimman lähellä alkuperäistä annosta, kuitenkin niin, ettei TSH painu mittaamattomiin. (Rodriguez et al 2005) Yhtenä haittavaikutuksena pidetään synteettisen T3:n lyhyttä puoliintumisaikaa, jolloin sen määrä veressä vaihtelee päivän aikana (Kamiski et al 2016). Eläinperäisissä valmisteissa haittana pidetään sitä, ettei siitä saatava hormonien määrä vastaa kilpirauhasen tuottamaa määrää (Kaminski et al 2016).

Tutkimuksissa on käynyt ilmi, että suurin osa potilaista pitää yhdistelmähoitoa parempana (Appelhof et al 2005, Bunevicius et al 1999, Bunevicius et al 2002, Escobar-Morreale et al 2005, Hoang et al 2013, Nygaard et al 2009, Tariq et al 2018) Erot solukalvon kuljetusproteiinien sekä deiodinaasien kudosekspressiossa sekä aktiivisuudessa voisivat olla selittäviä tekijöitä L-T4

lääkityksen toimimattomuudelle. On ehdotettu, että potilaat, joilla on kilpirauhasmetaboliaan vaikuttavien geenien polymorfismeja, esimerkiksi DIO2 tai OATP1C1 voisivat hyötyä yhdistelmähoidosta. (Nygaard et al 2009, Kaminski et al 2016). Appelhof et al (2005) eivät löytäneet yhteyttä DIO2 polymorfismien ja yhdistelmähoitopreferenssin, hyvinvoinnin tai kognitiivisten haasteiden välillä (Appelhof et al 2005). Panicker et al (2009) raportoivat DIO2 polymorfismin kantajien hyötyvän yhdistelmähoidosta (Panicker et al 2009). Carlé et al (2017) tutkivat MCT10 ja DIO2 geenien polymorfismien vaikutusta hoitopreferenssiin. 40 % potilaista, joilla ei ollut kumpaakaan mutaatiota, piti yhdistelmähoitoa parempana. 60 % potilaista piti yhdistelmähoitoa parempana, mikäli heillä oli jompikumpi mutaatioista. Mikäli potilaalla oli molempien geenien mutaatio, preferenssi oli 100 %. (Carlé et al 2017) Iso-Britanniassa 16%:lla hypotyreosia sairastavista potilaista on DIO2 CC genotyyppi rs225014 polymorfismi. (Panicker et al 2009) Jo et al (2019) raportoivat, että sellulaarisen proteostaasin häiriintyminen ja vähentynyt Ala92-Dio2 aktiivisuus voi selittää, miksi L-T4 hoito ei auta Thr92Ala-Dio2 polymorfismin kantajia (Jo et al 2019).

Useat tutkimukset nostavat esiin tarpeen pitkäaikaisille tutkimuksille sekä pitkävaikutteisen T3-lääkkeen kehittämiseksi (Rodriquez et al 2005, Kaminski et al 2016). Koska T3-pitoisuus veressä kohoaa nopeasti lääkkeenoton jälkeen, pitää L-T3-lääke ottaa useana annoksena päivän aikana mahdollisimman tasaisen pitoisuuden saavuttamiseksi. T3 ei käyttyä näin fysiologisesti ja tästä syystä sen määrääminen potilaille arveluttaa lääkäreitä. Ihmisillä hitaasti lääkeainetta vapauttavat T3-lääkkeet pidentävät pitoisuuden kohoamisen huippuunsa viiteen tuntiin. Useita tutkimuksia lääkkeen antotavasta ja lääkeyhdisteestä on tehty. (Idrees et al 2020)

Potilaiden näkökulma hoitoonsa on tullut esille useissa tutkimuksissa. Useissa tutkimuksissa on noussut esiin potilaiden tyytymättömyys levotyroksiinihoitoon. Tutkimusten mukaan eläinperäisten lääkkeiden käyttäjät ovat tyytyväisimpiä hoitoonsa. Vuonna 2018 ATA teki laajan kyselyn hypotyreosipotilaille (n = 12 146). Kyselyn mukaan suurin osa potilaista ei ollut tyytyväisiä hoitoonsa. Eläinperäisiä valmisteita käyttävät potilaat olivat kaikkein tyytyväisimpiä hoitoonsa. Levotyroksiinimonoterapialla olevat potilaat olivat vähiten tyytyväisiä hoitoonsa. Synteettistä yhdistelmähoitoa käyttävät sijoittuivat näiden välille. Eläinperäisiä valmisteita käyttävät raportoivat

vähemmän muisti- ja paino-ongelmia, voimattomuutta sekä masennusta kuin LT4 ja LT4 + LT3 käyttävät. (Peterson et al 2018)

Toloz et al (2020) tutkivat sosiaalisen median foorumeita Yhdysvalloissa selvittäessään potilaiden tyytyväisyyttä eläinperäisiin valmisteisiin (n=673). Primaarinen hypotyreoosi (Hashimoton tyreoidiitti) sekä kilpirauhasen poiston jälkeinen hypotyreoosi olivat suurimmat käyttäjäryhmät eläinperäisille valmisteille. Potilailla oli jonkin verran haasteita oikean annoksen löytämisessä ja he raportoivat haittavaikutuksista, kuten esimerkiksi univaikeuksia sekä vapinaa. Potilaat pitivät tärkeänä jokaisen yksilöllistä oirekuvaa ja yksilöllisesti titrattavaa lääkitystä sekä sitä, että kokivat tullessa kuulluksi. 81 % potilaista oli tyytyväisiä hoitoonsa ja 77 % kuvasi voivansa paremmin kuin edellisellä hoidolla. 58 % potilaista oli siirtynyt eläinperäisiin valmisteisiin, koska heillä oli hypotyreoosin oireita levotyroksoinihoidolla (LT4). 22 % oli ollut sivuvaikutuksia LT4 hoidolla. 46 % lääkäri oli ehdottanut vaihtoa eläinperäisiin valmisteisiin. (Toloz et al 2020)

Dew et al (2017) tutkimuksen mukaan potilaat kokivat, että viitearvossa oleva TSH oli esteenä L-T4 lääkityksellä jatkuvien hypotyreoosioireiden selvittelylle. Tutkimuksessa suositellaan oireiden ja biokemiallisten markkereiden yhdistämistä parhaan hoitotuloksen saamiseksi. (Dew et al 2017)

Midgley et al (2019) painottavat, että hoidon on oltava potilaan parhaaksi ja siinä on otettava huomioon TSH ja kilpirauhashormonien yksilölliset piirteet. Matalan TSH:n haittavaikutuksena pidetty eteisvärinä on yhdistetty molempiin, sekä matalaan että korkeaan T3-pitoisuuteen. Lääkkeellinen ja sisäsyntyinen tyrotoksikoosi kuitenkin eroavat toisistaan fysiologisesti. Tämä pitäisi muistaa myös siitä syystä, että TSH:n ja kilpirauhashormonien suhteet eroavat toisistaan terveillä ja L-T4 hoidetuilla. Se voisi selittää, miksi atyreoottisilla mittamattoman matala TSH voisi olla optimaalinen eikä merkki liikalääkityksestä. Tämä vahvistaa sitä näkemystä, jonka mukaan TSH ei ole riittävä markkeri L-T4 hoidetuilla, vaan T4-pitoisuus ja T3-pitoisuus tarvitaan myös. Kaikkien hoitomuotojen tulisivat olla potilaiden saatavilla, eikä niitä tulisi rajoittaa. Syyt potilaiden huonoon vointiin tulisi selvittää. (Midgley et al 2019)

3. Tutkimus

Suomalaisista aineistoista ei ole tehty tutkimuksia hypotyreoosipotilaiden levotyrokseenilääkityksellä kokemista oireista. Tässä tutkimuksessa haluttiin lähestyä oireita laadullisella selvitystutkimuksella, jossa tarkastellaan potilaan kokemia oireita hänen itsensä ilmoittamana. Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, mitä oireita kilpirauhasen vajaatoimintaan liittyvien vertaistutkimusryhmien jäsenet raportoivat levotyrokseenilääkityksellä silloin, kun heidän hoitonsa on tavoitetasolla.

Tutkimuskysymykset:

1. Mitä oireita kirjoittajat raportoivat levotyrokseenilääkityksellä?
2. Nouseeko joku oire erityisesti esiin?
3. Miten yleisesti tarkastellut kilpirauhasarvot (TSH, T4-V ja T3-V) vaikuttavat oireiden esiintymiseen?
4. Mitä hypotyreoosin hoitomuodoista tiedetään?

Tutkimusosiossa vastataan kolmeen ensimmäiseen kysymykseen. Vastaus viimeiseen kysymykseen tulee esiin kirjallisuuskatsausta, jossa tarkastellaan tällä hetkellä käytössä olevia hypotyreoosin hoitomuotoja sekä kuvataan niiden ympärillä käytävää keskustelua. Tutkimuksen heikkoutena on se, ettei laadullisella menetelmällä saada eksaktia mitattua tietoa, jota voisi tarkemmin analysoida tilastollisesti. Tutkimuksessa tarkastellut laboratorio arvot ovat potilaan ilmoittamia, eivätkä näin ollen ole tarkat potilastietoihin kirjatut arvot. Tutkimuksessa mainitut oireet ovat potilaan itsensä ilmoittamia, eikä niitä ole todettu kliinisesti, standardoiduilla testeillä tai kyselylomakkeilla. Koska tutkimus potilasnäkökulmasta on uusi alue, eikä levotyrokseenihoidon aikaisista oireista ole tehty tutkimuksia Suomessa, tässä kohtaa haluttiin tehdä laadullinen selvitystutkimus, jossa haluttiin tuoda esiin hypotyreoosia sairastavan henkilön näkökulmaa ja kokemuksia. Tietoa levotyrokseenihoidon aikaisista oireista tarvitaan, koska sosiaalisen median potilasryhmistä nousee esille hypotyreoosipotilaiden tyytymättömyys hoitoonsa. Osa kirjoittajista kokee oireita hoidosta huolimatta. Tyytymättömät potilaat ovat isommin edustettuna kirjoituksissa verrattuna kaikkiin hypotyreoosipotilaisiin, koska todennäköisesti he hakevat useammin vertaistukea kuin oireettomat.

3.1. Aineisto ja menetelmät

Aineistoon hyväksyttiin kirjoitukset, joissa kirjoittaja oli kuvannut, onko oireeton vai oireinen ja ilmoitettu TSH-arvo oli alle 4.3 mU/l. Tämän lisäksi kirjoittajalla piti olla mitattuna T4-V. Myös T3-V otettiin mukaan, mikäli se oli mainittu. Tutkimus toteutettiin tarkastelemalla vertaistukiryhmien jäsenten kirjoituksia sosiaalisen median kilpirauhaspotilaiden vertaistukiryhmissä. Ryhmien ylläpitäjiltä pyydettiin lupa tietojen keräämiseen. Aineisto kerättiin 17–20.9.2020 välisen aikana sekä täydennettiin 30.10.2020. Kirjoituksia selattiin 18 kk taaksepäin kirjauspäivämäärästä. Vertaistukiryhmän jäsenten kirjoitusten perusteella kerätyt tiedot jaettiin kahteen ryhmään sen perusteella, oliko heillä oman ilmoituksensa mukaan vielä kilpirauhanen tallella vai ei. Ryhmät nimettiin atyreosiryhmäksi ja hypotyreoosiryhmäksi. Tietoa kerättiin kilpirauhasarvoista sekä potilaiden oireista. Tarkasteltavia parametrejä olivat kirjoittajien sosiaalisen median potilasryhmissä ilmoittamat TSH, T4-V (plasman T4-pitoisuus) ja T3-V (plasman T3-pitoisuus). Tästä kriteeristä jouduttiin luopumaan, koska T3-V oli mitattu vain pieneltä osalta kirjoittajista. Laboratorioarvoista kirjattiin TSH ja T4-V. T3-V kirjattiin, mikäli se oli ilmoitettu. Tarkasteltaviksi TSH alueiksi valikoituivat alle viitearvon (0.5 mU/l) sekä viitearvon vaihteluväli 0.50–4 mU/l Huslabin mukaan. Viitearvon sisällä olevat henkilöt katsottiin biokemiallisesti eutyreoottisiksi eli heidän kilpirauhasmetaboliensa toimi normaalissa vaihteluvälissä. Kirjoituksissa mainitut viitearvot saattoivat poiketa tästä hieman, koska viitearvot saattavat vaihdella laboratorioittain. Kriteerinä oli kuitenkin se, että arvot olivat kirjoittajan ilmoittamien viitearvojen sisällä. Hypotyreoosiryhmään hyväksyttiin mukaan TSH-arvo 4.03, koska kyseisen kirjoittajan käyttämän laboratorion viiteväli oli 0.51–4.3 mU/l. Oireisten osalta sosiaalisen median ryhmistä kävi ilmi, että osa lääkäreistä pitää TSH-tavoitteena viitearvoon asettumisen. Vastaukset, joissa TSH-arvo oli alle viitearvon, otettiin mukaan siitä syystä, että kilpirauhasen poiston yhtenä syynä on kilpirauhassyöpä. Kirjallisuudesta selvisi, että kilpirauhassyövän jälkeisen leikkauksen jälkeen hoitotavoitteena on usein mittaamattoman matala TSH. T4-V:n viitearvot vaihtelivat laboratorioittain. Kirjoituksista hyväksyttiin ne, joissa T4-V oli välillä 9–23 pmol/l. Arvojen ja oireiden lisäksi kirjattiin L-T4-annos, joka oli joku ilmoitettu päivä annos tai ilmoitettu viikkoannos, josta laskettiin päiväannos.

Ryhmien sisällä kirjoittajien ilmoittamat tiedot jaettiin kahteen ryhmään sen perusteella, oliko kirjoittaja ilmoittanut olevansa oireinen vai oireeton. Oireisista kirjattiin kirjoittajien ilmoittamat yleisimmät vajaatoiminnan oireet: väsymys, huimaus, kognitiiviset oireet, rytmihäiriöt, painon

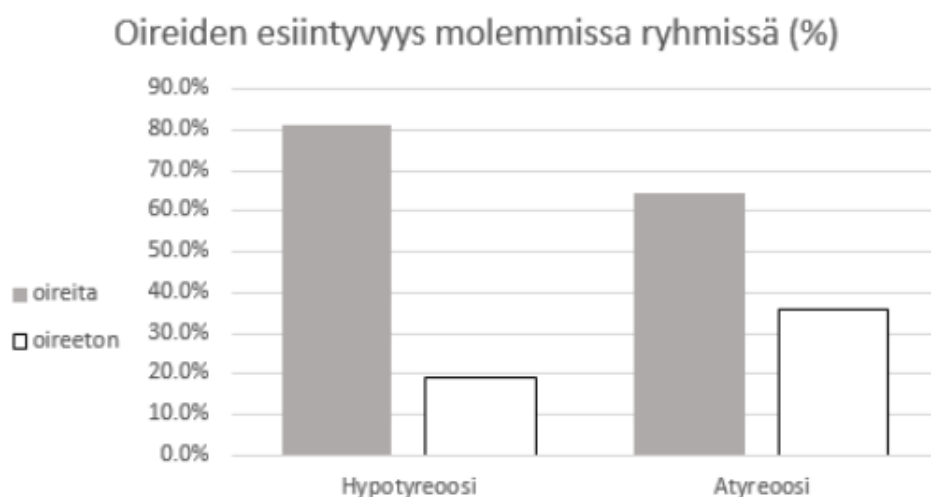
nousu, kuivat hiukset tai iho, palelu, vähentynyt hikoilu, masennus tai ahdistus sekä turvotus. Kaikilla kirjoittajilla oli ilmoituksensa mukaan levotyrokseenilääkitys (Thyroxin® tai Medithyrox®).

Tiedot kirjattiin Excel-taulukoihin. Kirjoituksia tarkasteltiin koko ryhmänä, atyreoosi- ja hypotyreoosiryhminä sekä kummankin ryhmän sisällä alaryhminä oireettomat ja oireiset. Tiedot tarkastettiin sen osalta, että ne sopivat haluttuihin kriteereihin. Atyreoottisesta ryhmästä hylättiin 5 merkintää, koska T4-V oli yli viitearvon (oireiset $n = 3$ ja oireettomat $n = 2$). Hypotyreoootisesta ryhmästä hylättiin yksi merkintä, koska T4-V oli yli viitearvon (oireeton $n = 1$). Tämän jälkeen tiedot ajettiin SPSS-ohjelmaan. Arvoista laskettiin keskiarvot, keskihajonnat sekä mediaani, minimi ja maksimi. SPSS:ssä tehtiin frekvenssikaavio sekä boxplot-kaavio jokaiselle alaryhmälle. Excelillä tehtiin scatter -kaaviot, joissa tarkasteltiin T4-V:n suhdetta TSH:iin sekä T4-V:n suhdetta T3-V-arvoon. Näihin scatter-kaavioihin yhdistettiin molemmat sekä oireiset että oireettomat potilaat kummassakin alaryhmässä. Tulosten esittelyyn päätettiin ottaa mukaan boxplot- ja scatter-kaaviot.

Kirjoittajia ei pysty tunnistamaan aineistosta, koska heistä kerättiin vain laboratorioarvot sekä oireet, jotka he olivat itse kirjoittaneet. Kirjoittajiin ei oltu yhteydessä muuten, eikä heistä kerätty mitään sellaisia tietoja, joista heidät voisi tunnistaa myöhemmin. Aineistoon ei otettu mukaan henkilöitä, jotka ilmoittivat olevansa raskaana tai ilmoittivat äskettäin synnyttäneensä, ilmoittivat vasta aloittaneensa lääkityksen tai henkilöitä, jotka ilmoittivat juuri saaneensa ensimmäiset laboratorioarvonsa leikkauksen jälkeen. Mukaan ei myöskään otettu henkilöitä, joilla oli ilmoituksensa mukaan sekundaarinen vajaatoiminta. Aineistoon ei otettu mukaan potilaita, jotka kokivat liikatoiminnan oireita kuten esimerkiksi hikoilua, vapinaa sekä nopeaa sykettä. Kilpirauhasen poiston jälkeiseen hypotyreoosiryhmään (atyreoottiset) otettiin mukaan 137 vastausta. Hypotyreoosin osalta tarkasteltiin 191 vastausta.

3.2. Tulokset

Sosiaalisen median vertaistukiryhmistä kerättiin laboratorioarvot ja oireet yhteensä 328 kirjoituksesta. Atyreoottiseen ryhmään otettiin mukaan 137 kirjoitusta: 64.2 % (n=88) kirjoittajista koki elämänlaatua heikentäviä oireita levotyroksoinilääkityksellä. 35.8 % (n=49) kirjoittajista koki itsensä oireettomaksi (kaavio 1). Oireettomaksi itsensä kokevista TSH oli alle viitearvon (0.5 mU/l) 59 % (n = 29) kirjoittajista. T3-V arvon ilmoitti 25 % (n = 22) oireisten ja 24.5 % (n = 12) oireettomien ryhmässä. Atyreoosiryhmän tulokset on raportoitu taulukossa 4. Kaavio 2 esittää atyreoosiryhmän TSH- ja T4-V-arvot jaettuna oireisiin ja oireettomiin. Kaavioon 4 on kerätty kaikkien oireisten ja oireettomien atyreoottisten kirjoittajien ilmoittamat TSH-arvo suhteessa T4-V-arvoon ja kaavioon 6 T3-V-arvon suhde T4-V arvoon.



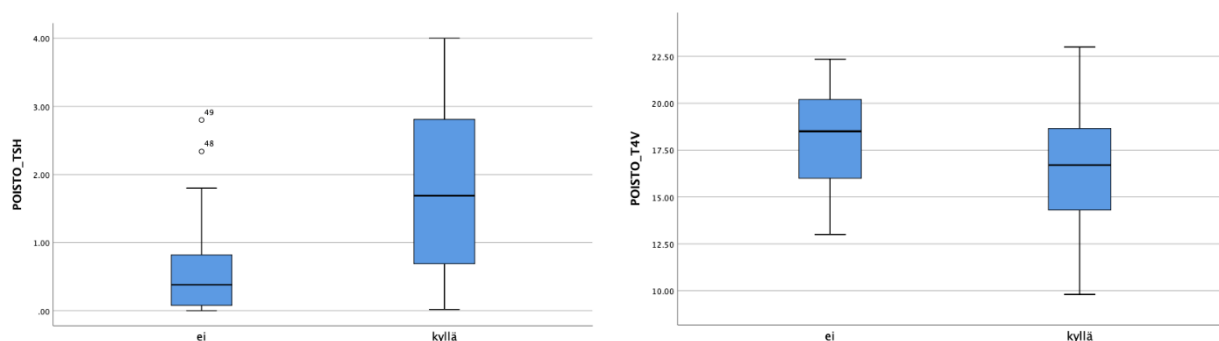
Kaavio 1. Oireiden esiintyvyys molemmissa ryhmissä.

Hypotyreoosiryhmään otettiin mukaan 191 kirjoitusta: 81 % (n=155) tutkittavista koki elämänlaatua haittaavia oireita. Oireettomiksi itsensä kokivat 19 % (n=36) kirjoittajaa (kaavio 1). Oireettomista 47 % (n=17) TSH oli alle viitearvon eli 0.5mU/l. Lähes poikkeuksetta tutkittavat kirjoittivat lääkärin painostavan heitä annoksen laskuun, koska TSH oli alle 1mU/l. Syinä heille oli kerrottu osteoporoosi sekä sydänongelmat. Potilaat itse eivät kokeneet liikatoiminnan oireita. T3-arvo oli tarkastettu kuudelta kirjoittajalta (16.7 %), eikä se ollut yli viitearvon. Oireisista 24.5 % (n = 38) ilmoitti T3-V-arvon. Hypotyreoosiryhmän tulokset on raportoitu taulukossa 4. Kaavio 3 esittää hypotyreoosiryhmän TSH- ja T4-V-arvot jaettuna oireisiin ja oireettomiin. Kaavioon 5 on kerätty

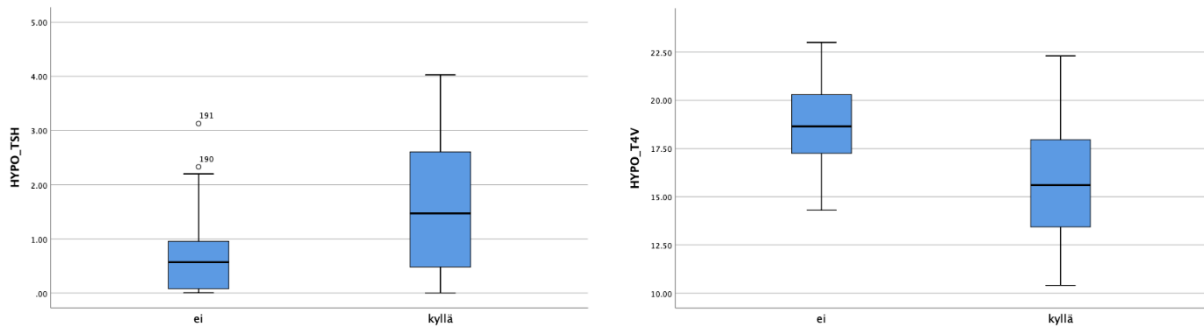
kaikkien hypotyreoottiseen ryhmään kuuluvien ilmoittamat T4-V-arvo suhteessa TSH-arvoon ja kaavioon 7 T3-V-arvon suhde T4-V-arvoon.

ATYREOOSI (n = 137)		HYPOTYREOOSI (n = 191)		
	OIREISET TSH (n = 88)	OIREETTOMAT TSH (n= 49)	OIREISET TSH (n = 155)	OIREETTOMAT TSH (n = 36)
Keskiarvo	1.77	0.58	1.60	0.68
Mediaani	1.69	0.38	1.47	0.54
Keskihajonta	1.193	0.621	1.192	0.756
Minimi	0.02	0.00	0.00	0.10
Maksimi	4	2.8	4.03	3.13
	T4-V (n = 88)	T4-V (n =49)	T4-V (n = 155)	T4-V (n = 36)
Keskiarvo	16.48	18.08	15.76	18.72
Mediaani	16.7	18.5	15.6	19
Keskihajonta	2.906	2.57	2.914	2.295
Minimi	9.8	13	10.40	14.30
Maksimi	23	22.35	22.30	23
	T3-V (n = 22)	T3-V (n = 12)	T3-V (n = 38)	T3-V (n = 6)
Keskiarvo	3.8	4.45	3.99	4.72
Mediaani	3.8	4.5	3.9	4.74
Keskihajonta	0.467	0.564	0.681	0.354
Minimi	3.00	3.2	2.7	4.18
Maksimi	4.9	5.14	5.6	5.28
	L-T4 ANNOS (n = 40)	L-T4 ANNOS (n = 18)	L-T4 ANNOS (n = 10)	L-T4 ANNOS (n = 21)
Keskiarvo	136.88 µg/pv	146.15 µg/pv	97.98 µg/pv	128.92 µg/pv
Mediaani	131.88 µg/pv	139.30 µg/pv	100 µg/pv	100 µg/pv
Keskihajonta	35.008	44.669	36.500	58.330
Minimi	78.6 µg/pv	85.70 µg/pv	50 µg/pv	50 µg/pv

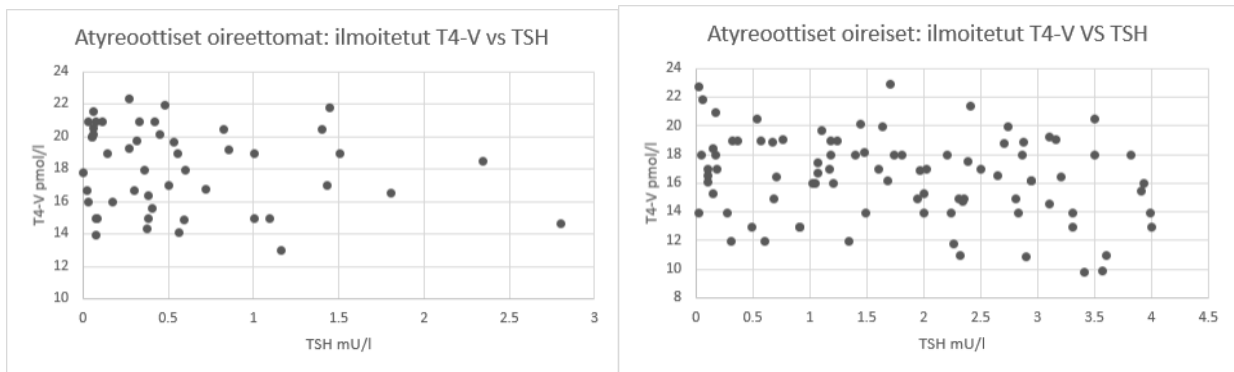
Taulukko 4. Tulokset



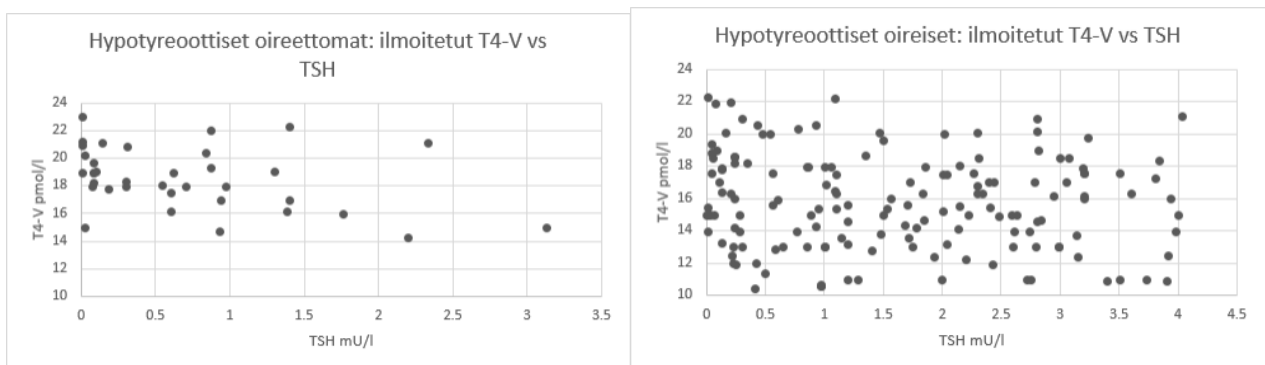
Kaavio 2. Atyreosiryhmä: oireettomien (ei) ja oireisten (kyllä) ilmoittamat TSH- ja T4-V arvot.



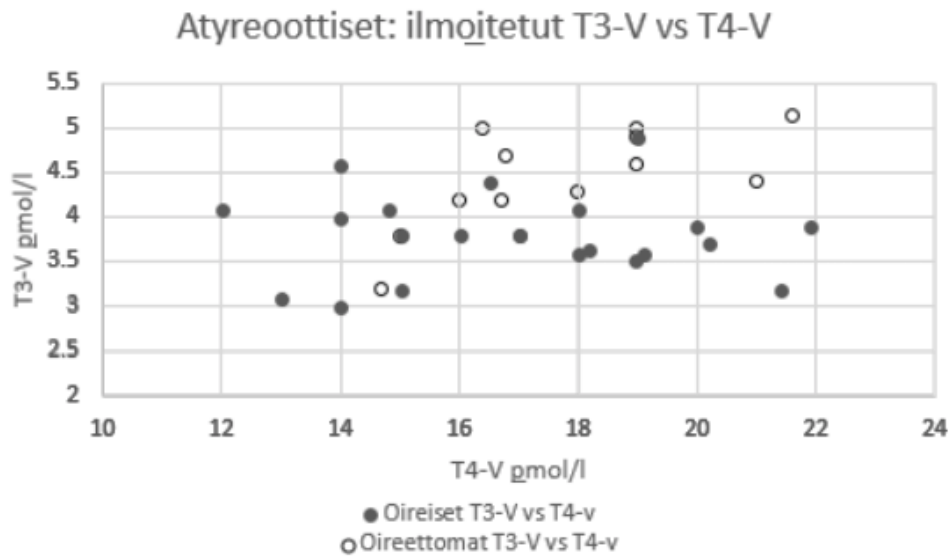
Kaavio 3. Hypotyreoosiryhmä: oireettomien (ei) ja oireisten (kyllä) ilmoittamat TSH- ja T4-V-arvot.



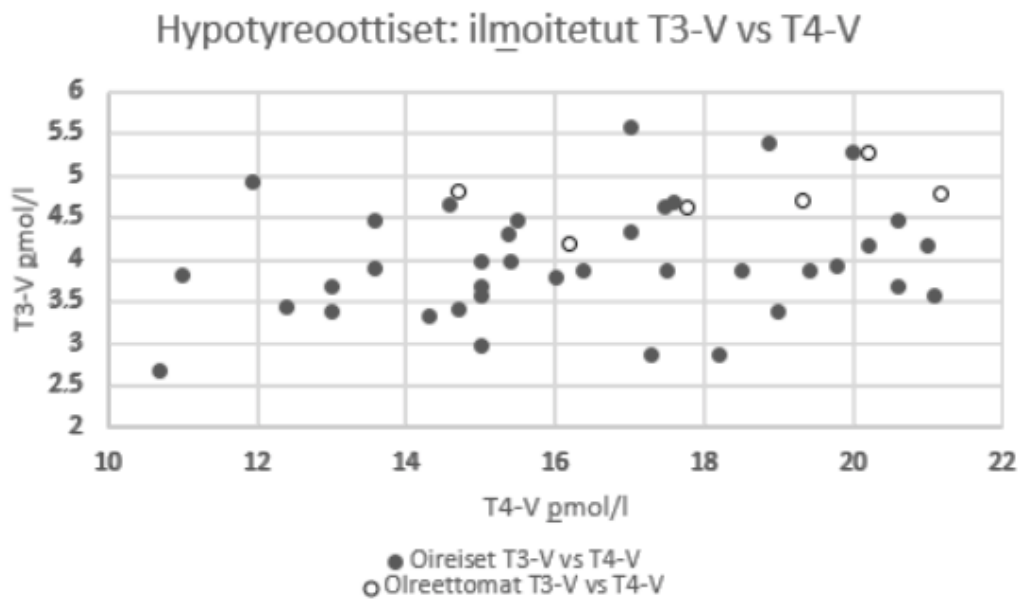
Kaavio 4. Atyreoosiryhmä: oireettomien ja oireisten ilmoittamat T4-V arvo suhteessa TSH-arvoon.



Kaavio 5. Hypotyreoosiryhmä: oireettomien ja oireisten ilmoittaman T4-V:n suhde TSH-arvoon.

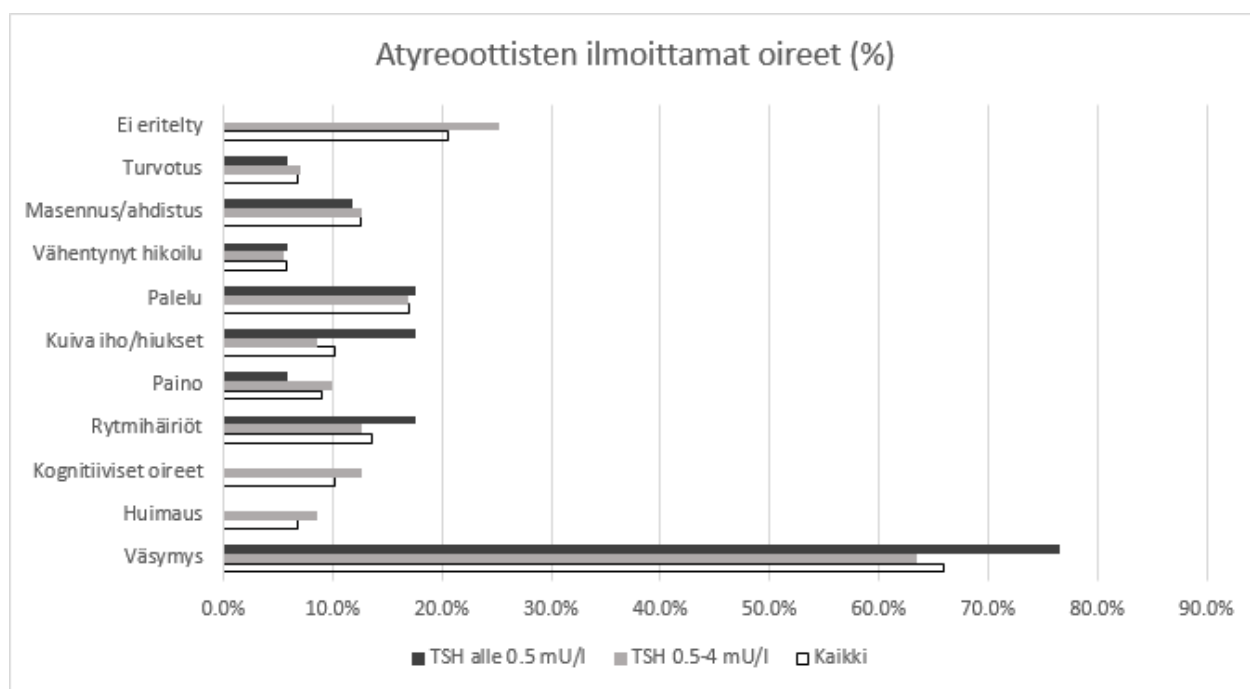


Kaavio 6. Oireisten ja oireettomien atyreoottisten kirjoittajien ilmoittamat T4-V ja T3-V arvot.



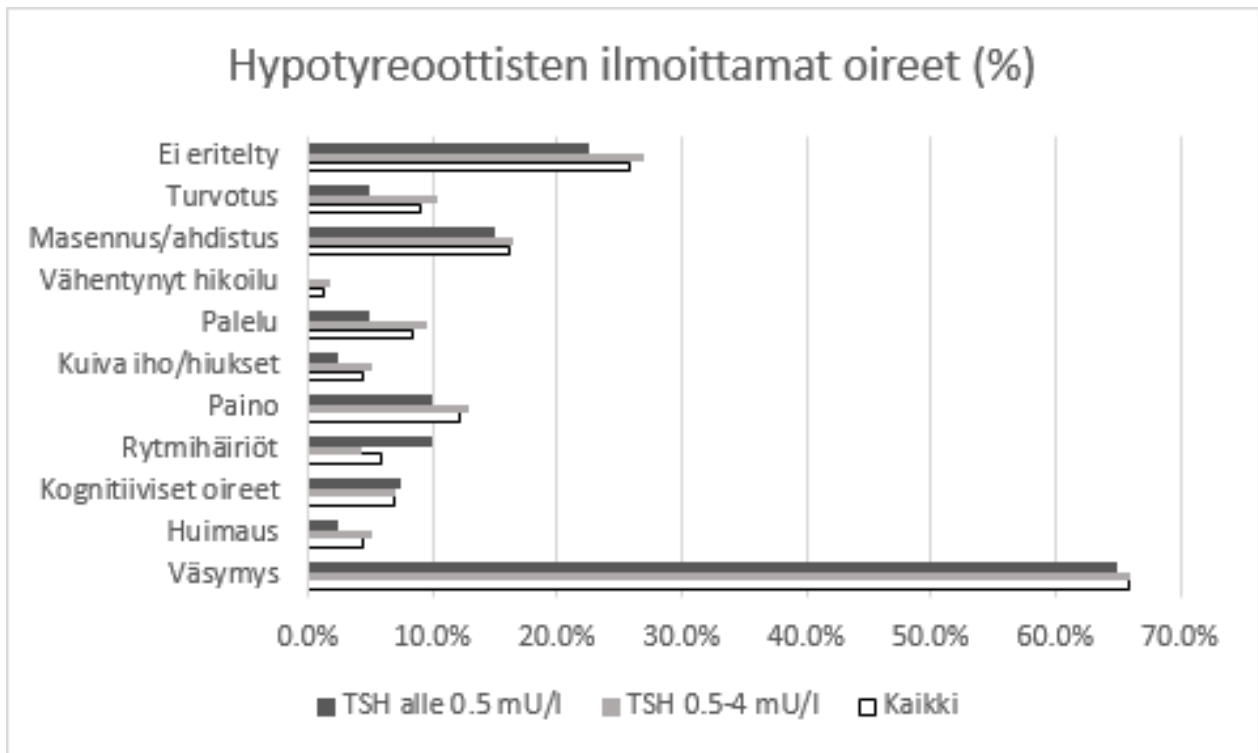
Kaavio 7. Hypotyreoottiseen ryhmään kuuluvien (sekä oireisten että oireettomien) ilmoittamat T4-V ja T3-V-arvo

Atyreosiryhmässä 64.2 % (n=88) kirjoittajista koki oireita levotyroksiinilääkityksellä. 20.5 % (n = 18) näistä ilmoitti olevansa oireinen, mutta ei eritellyt oireita. 79.5 % (n = 70) oireisista eritteli kokemansa oireet. Kaikissa kirjoituksissa eniten mainittu oire oli väsymys (n = 58), seuraavaksi palelu (n = 15) ja rytmihäiriöt (n = 12). Kaaviossa 8 on atyreoottisten ryhmän kirjoituksissa mainitsemat oireet prosentteina.

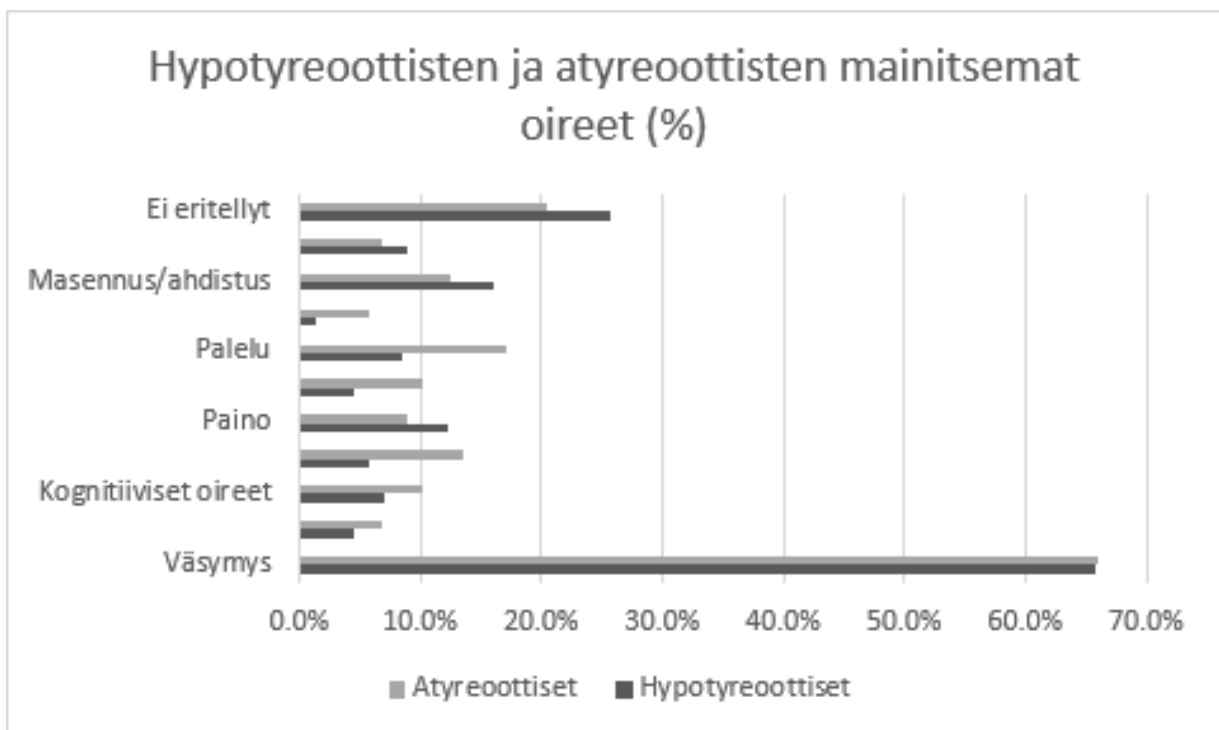


Kaavio 8. Atyreoottisten ryhmässä ilmoitetut oireet levotyroksiinilääkityksellä.

Hypotyreoosiryhmässä 81 % (n=155) kirjoittajista koki oireita. 25.8 % (n=40) heistä ilmoitti olevansa oireinen, mutta ei eritellyt oireita. 74.2 % (n = 115) eritteli kokemansa oireet. Kolme eniten mainittua oiretta olivat väsymys (n = 102), masennus ja ahdistus (n = 25) sekä painon nousu (n = 19). Kaaviossa 9 on hypotyreoosiryhmän kirjoituksissa mainitut oireet. Molemmissa ryhmissä mainitut oireet on esitetty kaaviossa 10.



Kaavio 9. Hypotyreoottiseen ryhmään kuuluvien ilmoittamat oireet levotyrokseenilääkityksellä.



Kaavio 10. Kaikkien kirjoittajien ilmoittamat oireet.

3.3. Tulosten tarkastelu

Iso osa kirjoittajista koki oireita levotyroksiinilääkityksellä. Osa kirjoittajista mainitsi olevansa oireinen, mutta ei eritellyt oireita (atyreoosi 20.5 % - hypotyreosi 25.8 %). Hypotyreosiryhmässä koettiin enemmän oireita kuin atyreosiryhmässä (81 % - 64.2 %). Väsymys sai oireista eniten mainintoja molemmissa ryhmissä. Se oli eniten mainittu oire sekä TSH-arvon ollessa alle viitearvon että viitearvon vaihteluvälissä. Eniten mainintoja väsymys sai atyreosiryhmässä TSH-arvon ollessa viitearvossa: 76.5 % kirjoittajista mainitsi väsymyksen oireekseen. Seuraavaksi eniten mainitut oireet poikkesivat toisistaan ryhmien välillä. Atyreoosiryhmässä seuraavaksi eniten mainintoja saivat palelu ja rytmihäiriöt. Hypotyreosiryhmässä seuraavaksi eniten mainintoja saivat masennus ja ahdistus sekä painon nousu. Muita oireita mainittiin vähän. Aineistosta ei voida tehdä päätelmiä oireiden esiintyvyydestä kaikilla hypotyreosipotilailla. Oireita ilmoittaneilla TSH:n mediaani oli korkeampi atyreoottisessa ryhmässä kuin hypotyreoottisessa ryhmässä (1.69–1.47 mU/L). Aineistosta ei voida päätellä, että oireita ei ollut. Täytyy myös muistaa, että tutkimuksessa mainitut oireet ovat kirjoittajan itsensä ilmoittamia, eikä niitä ole todettu kliinisesti, standardoiduilla testeillä tai kyselylomakkeilla. Myös tarkastellut laboratorioarvot ovat potilaan ilmoittamia, eivätkä näin ollen ole tarkat potilastietoihin kirjatut arvot.

Molemmissa ryhmissä oireettomien ilmoittama TSH oli alle viitearvon (0.5 mU/l) yli puolella tutkittavista (atyreoosi 59 % ja hypotyreosi 47 %). Mediaani TSH oli vähän matalampi atyreoottisessa ryhmässä (0.38–0.54 mU/l). Oireita kokevien TSH-arvojen mediaani oli korkeampi atyreosiryhmässä (1.69 vs 1.47 mU/l). T4-V-arvojen mediaani oli korkeampi oireettomaksi itsensä kokevilla molemmissa ryhmissä (18.5 ja 19 pmol/l). Oireita kokevilla hypotyreosiryhmässä T4V-arvon mediaani oli matalampi kuin atyreosiryhmässä (15.6 vs 16.7 pmol/l).

Salmela et al (2016) eivät suosittele T3-V:n mittaamista perusterveydenhuollossa. Ohjeen linjan mukaisesti T3-V oli tarkastettu molemmissa ryhmissä noin neljännekseltä kirjoittajista. T3-V näyttäisi olevan korkeampi suhteessa T4-V:iin atyreosiryhmässä oireettomilla kuin oireisilla kirjoittajilla. Otos on kuitenkin liian pieni, jotta voisi tehdä päätelmiä. Levotyroksiiniannokset olivat samansuuntaiset molemmissa ryhmissä. Molemmissa ryhmissä potilaiden annoksissa oli iso hajonta. Annosten keskiarvo oli pienempi hypotyreosi-ryhmässä (130.63–94.73 µg päivässä). Useampi potilas oli ilmoittanut L-T4 annoksen hypotyreosiryhmässä (45.5–69 %).

Flynn et al (2010) tutkivat levotyrokseenilääkityksen haittavaikutuksia. (Flynn et al 2010, Leese ja Flynn 2010) Taulukossa 5 Tutkimuksen kirjoittajat on jaettu Flynn et al periaatteen mukaisesti mittaamattoman matalaan, matalaan ja viitearvossa olevaan TSH-arvon mukaisesti. Atyreoottisista oireettomista kirjoittajista 51 % osuu matalaan TSH-arvoon. Flynn et al raportoivat tämän olevan turvallista. Molemmista ryhmistä suurin osa oireisista osuu viitearvoon. On mahdollista, että osa oireisista kirjoittajista voisi hyötyä, jos L-T4 annosta nostettaisiin ja TSH laskisi. Taulukosta nähdään, että TSH-arvo oli mittaamattoman matala pienellä osalla kirjoittajista.

Atyreoottiset (n = 137)			Hypotyreoottiset (n = 191)		
TSH	ei oireita (n=49)	oireita (n=88)	TSH	ei oireita (n=36)	oireita (n=155)
alle 0.039 mU/l	4 (8 %)	2 (2.1 %)	alle 0.039 mU/l	6 (17 %)	7 (4.5 %)
0.04–0.49 mU/l	25 (51 %)	14 (15.9 %)	0.04–0.49 mU/l	11 (30%)	28 (18.1 %)
0.5–4 mU/l	20 (41 %)	72 (82 %)	0.5–4 mU/l	19 (53%)	120 (77.4 %)

Taulukko 5. Kaikki tutkittavat jaettuna Flynn et al sekä Leese ja Flynn (2010) mukaan mittaamattomaan, matalaan ja normaaliin TSH-arvoon.

4. Pohdinta

Hypotyreoosin hoidoksi on viime vuosikymmeninä vakiintunut levotyrokseeni. Tutkimusten mukaan 5–15 % potilaista kärsii hypotyreoosin oireista levotyrokseenihoidosta huolimatta. Muita hoitomuotoja ovat synteettinen L-T4 + L-T3 yhdistelmähoito sekä eläinperäiset valmisteet. Niiden käyttö on kiistanalaista, vaikka eläinperäistä hoitoa on perinteisesti käytetty kilpirauhasen hoitona 1960-luvulle saakka. Suomessa 0.3 % hypotyreoosipotilaista käyttää eläinperäisiä valmisteita ja 0.7 % käyttää yhdistelmälakitystä (Fimean tilastot). Yhdysvalloissa 10–29 % potilaista käyttää eläinperäisiä valmisteita (Toloz et al 2020).

Uusimmat tutkimukset ja artikkelit hypotyreoosista ja sen hoidosta painottavat biokemiallisten markkereiden yksilöllisyyttä (Hoerman et al 2019). On todettu, että terveillä henkilöillä tehty TSH viiteväli ei välttämättä päde hypotyreoosia sairastavilla. Tämä johtuu siitä, että hypotalamus-aivolisäke-akseli ei toimi normaalisti, koska kilpirauhanen joko puuttuu tai ei toimi normaalisti. (Jo et al 2019, Midgley et al 2019) Suomessa TSH-arvon viitearvon vaihteluväli on 0.5–4 mU/l (Huslab). Hypotyreoosin rajaksi on ehdotettu TSH 2.5 mU/l, jonka alle 95 % väestöstä osuu

(Wartofsky ja Dickey 2005). Koska potilaiden oman kilpirauhasen T3-tuotannon taso vaihtelee, ovat oireet ja liukuma eutyreoosista hypotyreoosiin yksilöllisiä (Midgley et al 2019, Hoermann et al 2019). Atyreoottisilla potilailla T3 ja TSH –pitoisuuksien suhde on muuttunut (Hoermann et al 2015, Jo et al 2019).

Suomalainen endokrinologian oppikirja kehottaa hoitamaan hypotyreoosin aina, mikäli TSH yli 10 mU/l. Jos TSH on tätä pienempi, hoitopäätös pitää tehdä yksilöllisesti, mikäli oireita esiintyy. Hoitotavoitteena pidetään TSH 1-2 mU/l. (Välimäki et al 2009). Tämän tutkimuksen aineiston mukaan 50 %:lla levotyroksiinihoidolla oireita kokevista kirjoittajista TSH on yli 1.67 ja 1.47 mU/l. Kuinka tämä on mahdollista, jos kaikki heistä ovat lääkärin hoidossa ja hoitotavoitteena on 1–2 mU/L? Tämä antaa viitteitä siitä, että hoitokäytänteet eivät ole yhteneväisiä. Koska Suomessa ei ole Käypä hoito –suositusta hypotyreoosin hoidosta, olisi hyvä, että laadittaisiin muistilista hypotyreoosin hoitoon yhtenäistämään hoitolinjaa tai tiedoksi potilaille, heidän tavoitellessaan oireettomuutta. Hoitosuositusten puuttuessa tulisi nojata enemmän Suomen endokrinologiyhdistyksen ohjeeseen (2019) aikuisen hypotyreoosin hoidossa.

Kirjallisuuskatsauksesta käy ilmi, että TSH-arvon pitäminen eutyreoosin mittarina, ei kerro koko kuvaa potilaan kilpirauhasmetabolian tilasta. Mikäli otettaisiin laajemmat biokemialliset kokeet, olisi lääkärille tarjolla enemmän informaatiota diagnosoinnin tueksi. Yksittäisten arvojen lisäksi voisi olla informatiivista tarkastella arvojen keskinäisiä suhteita, jolloin esimerkiksi ongelma ääreiskudoksissa tapahtuvassa muunnossa voisi paljastua. Tämän tutkimuksen perusteella näyttäisi siltä, että hypotyreoosipotilailta ei pääsääntöisesti mitata T3-V-arvoa Suomessa. Voisiko tämä kuitenkin tuoda jotain lisäarvoa, kun selvitetään, kuinka potilaiden kilpirauhasmetabolia toimii lääkityksellä? Auttaisiko se myös potilaan ja lääkärin välisessä näkemyserossa lääkityksen tilasta, mikäli potilas kokee voivansa hyvin, vaikka TSH on matala? T3-V oli mitattu pieneltä osalta potilaista molemmista ryhmistä. Oireettomilla kirjoittajilla mitattu T3-V vaihteli välillä 3.2–5.28 pmol/l. On mahdollista, että osa potilaista ei koe voimakkaita oireita, koska he ovat yksilöllisesti sopeutuneet pärjäämään pienemmällä hormonipitoisuudella.

Tutkimusten mukaan potilaiden perintötekijät muokkaavat heidän kilpirauhashormonimetaboliastaan yksilöllisen. Näistä TSH reseptorin, kilpirauhashormonien

kuljetusproteiinien sekä solunsisäisten dejodinaasien vaikutus tunnetaan parhaiten. Tutkimuksissa on löydetty useita kuljetusproteiinien polymorfismeja. Iso-Britanniassa DIO2 polymorfismi on havaittu 16 % hypotyreoosia sairastavista (Panicker et al 2008). Heillä ei ollut eroa plasman kilpirauhashormonipitoisuuksissa, vaikka heidän elämänlaatussa oli heikentynyt. He hyötyivät yhdistelmälääkityksestä. Näillä potilailla on puutteellinen T4 /T3 muunto, minkä lisäksi plasman T3-pitoisuus jää matalaksi. Ääreiskudosten T4/T3 muunnos tuottaa 80 % T3:sta, jolloin 20 % jää puuttumaan normaalista tasosta. Voi olla, että ääreiskudosten muunnon kautta tuotetun T3:n määrä ei ole riittävä. Terveillä kilpirauhanen pystyy kompensoimaan T3-pitoisuuden pienenemistä lisäämällä kilpirauhashormonien tuotantoa. Luonnollisesti tämä ei onnistu, mikäli kilpirauhanen puuttuu tai sen toiminta on huomattavasti heikentynyt. Biokemialliset mittarit mittaavat plasman kilpirauhashormoniarvoja, eikä kudosten vastaavia arvoja ei pystytä mittaamaan. TSH kertoo ainoastaan aivolisäkkeen käsityksen kilpirauhashormonitilanteesta; se ei kerro, mikä tilanne muissa elimissä on (Välimäki 2013). Näin ollen kudokset tai osa kudoksista voivat olla hypotyreoottisessa tilassa. On myös mahdollista, että osa kudoksista tarvitsee isomman määrän T3:a ja T3-pitoisuuden ollessa pieni, tietyt oireet korostuvat. Mikäli potilaan T3-V on matala, eikä se nouse L-T4 annosta nostamalla, voisiko L-T3 lisä auttaa potilasta? Tämä vaatisi lisää seurantaa ja lisäisi resurssien tarvetta erikoissairaanhoidon, mikäli L-T3 lääkitystä ei voitaisi aloittaa perusterveydenhuollossa. (Salmela et al 2016, Suomen endokrinologiyhdistyksen suositus hypotyreoosin hoitoon Suomessa 2019) T3-V-arvon tiedetään laskevan väliaikaisesti vakavan sairauden seurauksena. T3-V laskee myös paaston aikana. Bianco et al (2019) pohtivat, että vähäinen kalorien saanti L-T4 hoidetuilla voi entisestään laskea T3:n osuutta (Bianco et al 2019). On myös tutkittu, että L-T4 annoksen lisääminen saa aikaan DIO2 ubikinaation. Näin T3:n määrä soluissa vähenee, vaikka T4:n määrä veressä kasvaa. Koska tämä tapahtuu erityisesti aivokuorella, pikkuaivoissa ja hippokampuksessa, on mahdollista, että tämä selittäisi osan oireista, esimerkiksi väsymyksen. Hypotalamukseen tällä ei ollut vaikutusta. (Werneck de Castro et al 2015)

Ensimmäinen yhdistelmälääketutkimus toteutettiin 1970-luvulla. TSH:n mittaamenetelmät eivät vielä olleet yhtä tarkkoja kuin nykyään ja yhdistelmälääkitys johti usein yllilääkitsemiseen, josta taas seurasi haittavaikutuksia. (Rodriguez et al 2005) Yhdistelmälääkitystutkimukset ovat olleet pääasiassa lyhytkestoisia, suurimmassa osassa annos on vakioitu eikä ole yksilöllinen. Mikäli olo vastaa annosta noin kuuden viikon kuluttua annosmuutoksesta, on viiden viikon tutkimusaika liian lyhyt. Osassa tutkimuksia on testattu molempia L-T4 ja yhdistelmälääkitystä eri potilasryhmillä. 68 % tarkastelluissa tutkimuksissa osallistuneiden potilaiden lukumäärä oli alle 100. On mahdollista,

ettei näihin tutkimuksiin ole valikoituneet ne potilaat, joilla on oireita L-T4 lääkityksellä. Ne tutkimukset, joihin osallistui enemmän potilaita, olivat kestäneet pisimpään. 32 % tutkimuksista yhdistelmä-lääkityksellä ei ollut vaikutusta oireisiin, eikä hyötyjä havaittu. Jokaiselta potilaalta on korvattu saman verran L-T4:ä L-T3:lla. Tämäkin hormonien suhde on todennäköisesti yksilöllinen samoin kuin hormonin kokonaismäärä. On mahdollista, että tutkimuksissa ei käytetty potilaille sopivaa annosta L-T4 ja L-T3. On mahdollista, että tutkimusaika ollut liian lyhyt sille, että sopiva annos löytyisi ja oireet tulisivat esiin tai poistuisivat. On mahdollista, että potilaiden hypotyreoosin taustalla olevalla syyllä on merkitys tutkimuksen tulokseen. Kilpirauhassyövän ja kilpirauhasen poiston jälkeistä hypotyreoosia on perinteisesti hoidettu niin, että TSH painuu mittaamattoman matalaksi. Tällöin näillä tutkittavilla saattaa alkuperäinen L-T4 annos olla isompi kuin autoimmuunireoidiittia sairastavilla. Escobar Morreale et al (2015) raportoivat, että potilaat voivat paremmin, kun heidän annoksensa oli 50 µg suurempi kuin TSH:n asettuminen viiteväliin vaatisi. He ehdottavat, että tämä kompensoi puuttuvaa kilpirauhasen osuutta T3:n tuotannosta. (Escobar-Morreale et al 2015) Joissakin tutkimuksissa TSH-arvo on ollut korkeampi yhdistelmä-lääkityksellä kuin L-T4 hoidolla. Kuitenkin TSH on viitealueen alapuolella L-T4 ja L-T3 yhdistelmähoitolla kaikilla potilailla, jotka hyötyvät hoidosta. (Välimäki 2013). Tässä tutkimuksessa ei voida arvioida L-T4-annoksen vaikutusta oireisiin. Osa kirjoittajista kertoi L-T4-annoksensa ja molemmissa ryhmissä nähtiin samanlainen hajonta annoksissa. Se oli oireisilla välillä 50/78.6–200 µg päivässä. Oireettomat osuivat välillä 50/85.7–275/250 µg päivässä. Molemmissa ryhmissä oireettomien keskiarvo oli hieman suurempi.

Yhdessä pisimmistä yhdistelmä-lääketutkimuksista (Tariq et al 2018) 92 % eläinperäisellä ja 88.6 % synteettisellä yhdistelmä-lääkityksellä olevista potilaista arvioi voivansa erinomaisesti. Haittavaikutuksia ei havaittu. Leese et al (2016) tekivät tutkimuksen pitkäaikaisen käytön haittavaikutuksista, eivätkä löytäneet niitä. Yhdysvaltain kilpirauhasyhdistyksen tekemän kyselyn mukaan eläinperäisiä valmisteita käyttävät potilaat olivat kaikkein tyytyväisimpiä hoitoonsa. L-T4:ä käyttävät potilaat olivat vähiten tyytyväisiä hoitoonsa. Synteettistä yhdistelmähoitoa käyttävät olivat näiden kahden ryhmän välissä. (Peterson et al 2018) Toloza et al (2020) tutkivat sosiaalisen median vertaistukiryhmiä ja havaitsivat, että 81 % eläinperäisten valmisteiden käyttäjistä oli tyytyväisiä hoitoonsa.

Tämän tutkimuksen aineistosta ei voida päätellä oireiden esiintyvyyttä hypotyreoosipotilailla. On hyvin todennäköistä, että sosiaalisen median potilasryhmiin kirjoittavat ihmiset kokevat oireita. Oireettomat potilaat kirjoittavat harvemmin, koska voivat hyvin, eivätkä siksi koe tarvitsevansa vertaistukea. Näin ollen aineisto on valikoitunut, eikä edusta kaikkia hypotyreoosipotilaita. Aineistosta ei myöskään voida tehdä päätelmiä siitä, mitä oireita potilaat kokevat levotyrokseenilääkityksellä. Ei myöskään tiedetä, kuinka kauan potilaat ovat olleet nykyisellä annoksella ja ovatko heidän oireensa ehtineet tasoittua. Kirjoituksista ei selviä potilaan muut mahdolliset sairaudet ja kilpirauhasmetaboliaan vaikuttavat muut tekijät. Kaikki potilaat olivat ilmoituksensa mukaan levotyrokseenilääkityksellä, joten on todennäköistä, että vajaatoiminta on diagnosoitu lääkäriä.

Aineistosta ei voida tehdä päätelmää siitä, kuinka moni potilas hyötyy L-T4-hoidosta. Suurin osa potilaista kirjoitti kysyäkseen vertaistukea oireisiin. Atyreoosiryhmässä vertailtiin hyvän olon arvoja. Hypotyreoosiryhmässä hyvinvoivat potilaat kirjoittivat lähes poikkeuksetta siksi, että lääkäri vaati heitä laskemaan lääkitystä, vaikka he kokivat olonsa hyväksi. Tutkimuksissa kuitenkin painotetaan sitä, että atyreoottiset potilaat, joiden TSH on lähes mittaamaton, olivat lähinnä eutyreoosia. Viitealueella olevat TSH arvot saivat aikaan kudosten hypotyreoosin näillä potilailla. (Ito et al 2017) Tässä aineistossa 51 % oireettomilla atyreoottisilla kirjoittajilla TSH oli matala (0.04–0.49 mU/l), mikä oli saman suuntainen tulos kuin Ito et al (2017). Tutkimuksissa on ehdotettu nykyisen viitevälin olevan liian laaja. Voisiko L-T4 hoidolla saada aikaan parempia tuloksia, mikäli hoidossa tähdättäisiin matalaan tai viitearvon alaosassa olevaan TSH-arvoon. Tällöin ne potilaat, joiden L-T4 hoidolla kokevat oireet johtuvat esimerkiksi ongelmasta T4/T3 muunnossa ääreiskudoksissa ja jotka kokevat oireita L-T4 hoidolla tästä syystä, erottuvat paremmin joukosta ja heidän hoitonsa voisi ohjata erikoissairaanhoidon.

Tämä tutkimus viittaisi siihen, että ainakin osa hypotyreoosipotilaista kokee väsymystä levotyrokseenilääkityksellä. Väsymys on oireena laaja-alainen ja sen syytä voi olla haastava selvittää. Väsymyksen esiintyminen suurella osalla kirjoittajista on kuitenkin linjassa sen kanssa, että hypotyreoosin yleisin oire on väsymys. Välimäki et al (2009) kertovat väsymyksen esiintyvän 99 % hypotyreoosipotilailla. Tutkimusten mukaan potilaat kokevat väsymystä myös kilpirauhasen poiston jälkeen (Ott et al 2011, Bukvic et al 2014, Zivaljevic et al 2015, Hughes et al 2020). Myös levotyrokseenilääkityt potilaat raportoivat väsymyksestä. Toloza et al (2020) päätyivät

tutkimuksessaan samankaltaiseen tulokseen kuin tässä tutkimuksessa: potilaiden eniten mainitsema oire oli väsymys ja voimattomuus. Sosiaalisen median potilasryhmissä olevien kirjoitusten perusteella kohonneet vasta-aineet (TPO-ab) saattavat vaikuttaa hypotyreoosipotilaiden hyvinvointiin negatiivisesti. Tässä tutkimuksessa tämä saattoi vaikuttaa esimerkiksi siihen, että väsymys-, masennus- ja ahdistusoireiden taustalla voi olla myös kohonneet vasta-aineet. Vasta-aineita ei kuitenkaan kirjattu aineistoon, koska kaikki kirjoittajat eivät kertoneet hypotyreoosin syytä tai maininneet vasta-aineita kirjoituksissa. Ott et al (2011) yhdistivät kohonneet TPO-vastaaineet Hashimoton tautia sairastavien oireet kohonneisiin vasta-aineisiin. Tässä tutkimuksessa potilaiden raportoimat oireet olivat väsymys, ärtyneisyys, hermostuneisuus sekä kuivat hiukset. (ott et al 2011) Tutkimuksissa L-T4 hoito on yhdistetty masennus- ja ahdistusoireisiin. Panicker et al (2009) raportoivat, että yli 40-vuotiailla L-T4 hoidetuilla naisilla oli enemmän masennus- ja ahdistusoireita kuin niillä, jotka eivät käyttäneet levotyroksiinia. Tutkimusten mukaan kilpirauhashormonit ovat tärkeitä aivojen normaalille toiminnalle, ne myös vaikuttavat välittäjäaineisiin sekä niiden esiintymiseen synapsiraossa. On tutkittu, että hypotyreoosipotilaat käyttävät muuta väestöä enemmän masennuslääkkeitä. (Peterson et al 2016) Tästä aineistosta ei saada selville, onko kirjoittajien oireita selvitelty tai onko heillä joku muu sairaus, joka voisi selittää oireita.

Tämä tutkimus toi tietoa hypotyreoosiin liittyvien sosiaalisen median vertaistukiryhmien jäsenten kokemista oireista sekä niiden yhteydestä levotyroksiinihoitoon. Tutkimus vahvistaa sen näkemyksen, että hypotyreoosia sairastavat voivat kokea oireita, vaikka heidän kilpirauhasarvonsa ovat hoitotavoitteessa. Tässä tutkimuksessa keskeiseksi oireeksi nousi väsymys. Tulevaisuudessa hypotyreoosia sairastavia hyödyttäisi tarkempi tutkimus aiheesta.

Tutkimus voitaisiin toteuttaa kyselytutkimuksella, joka toteutettaisiin sekä sähköisesti että kirjallisesti. Kohderyhmää voisi lähestyä sosiaalisen median ryhmissä sekä potilasyhdistysten kautta. Kyselyssä voisi kysyä suoraan tarkemmin selvitettäviä asioita, esimerkiksi:

- muut sairaudet
- kuinka kauan he ovat sairastaneet hypotyreoosia
- kilpirauhasen poiston taustalla olevat syyt
- levotyroksiiniannos
- millä laboratorioarvoilla potilaat kokevat voivansa parhaiten
- mitä oireita he kokevat tai eivät koe

- miten kilpirauhasen poiston syy vaikuttaa hyvän olon arvoihin
- myös kudostason mekanismeja oireiden taustalla olisi hyvä selvittää

Yhdistelmä lääketutkimuksissa hyödyllinen näkökulma voisi olla se, että selvitetään potilaan hyvän olon laboratorioarvoja ja katsotaan, löydetäänkö niistä yhtäläisyyksiä. Koska kilpirauhasmetabolia on yksilöllinen, on haastavaa tehdä sokkotutkimuksia, joissa potilaiden lääkeannos on sama tai heidän annoksestaan korvataan sama määrä L-T4:ä L-T3:llä. Ajan myös pitäisi olla pidempi. Jos suositellaan kuuden viikon väliä laboratoriokokeissa annosmuutoksen jälkeen, potilaat tuskin kokevat muutosta olossaan lyhyemmässä tutkimuksessa, ellei se ole ratkaisevasti huonompi tai parempi. Yksi haaste oireiden raportoinnissa on se, etteivät menetelmät ole yhteneviä. Koska standardoitua kyselyä ei Suomessa ole tarjolla, on potilailta itseltään kysyminen hyvä vaihtoehto. Mikäli tutkimus tehtäisiin vain oireisilla potilailla, toisiko se jotakin lisätietoa tästä potilasryhmästä?

5. Johtopäätökset

Tässä tutkimuksessa todettiin, että iso osa sosiaalisen median hypotyreoosipotilaiden vertaistukiryhmissä kirjoittavista kokee oireita levotyroksiinilääkityksellä, vaikka heidän laboratorioarvonsa ovat viitearvoissa. Kaikista tarkastelluista kirjoituksista 74 % kirjoittajista mainitsi olevansa oireinen. Hypotyreoosiryhmässä oireita koki 81 % kirjoittajista. Atyreoosiryhmässä oireita koki 64.2 % kirjoittajista. Molemmissa ryhmissä merkittävin oire oli väsymys.

Atyreoosiryhmässä oireettomaksi itsensä kokevien kirjoittajien TSH-arvojen mediaani oli 0.38 mU/l, mikä on alle nykyisen viitearvon. Hypotyreoosiryhmässä se oli vastaavasti 0.54 mU/l. Oireita ilmoitettiin koko tarkastellulla TSH-välillä (0–4 mU/l) molemmissa ryhmissä. T4-V oli korkeampi oireettomaksi itsensä kokevilla kirjoittajilla molemmissa ryhmissä. Isompi ero oli hypotyreoosiryhmässä, jossa oireettomien mediaani T4-V oli 19 pmol/l ja oireisten 15.6 pmol/l. Näyttäisi siltä, että T3-V on korkeampi oireettomaksi itsensä kokevilla kirjoittajilla. Koska T3-V oli mitattu pieneltä osalta kirjoittajista, jää otos niin pieneksi, ettei päätelmiä siitä voida tehdä.

Tutkimuksen kirjallisuuskatsauksessa kuvattiin hoitomuodot, jotka ovat levotyroksiini (L-T4), synteettinen yhdistelmähoito LT-4 ja L-T3 sekä eläinperäiset valmisteet. LT-4 on yleisin hoitomuoto.

Kirjallisuusluettelo

Accorroni A, Saponaro F, Zucchi R, 2016. Tissue thyroid hormones and thyronamines. *Heart Fail Rev.* 21(4):373–90.

Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Endert E, van Weert HC, Wiersinga WM, 2005. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* May;90(5):2666–74.

Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Visser TJ, Wekking EM, Huyser J, Schene AH, Tijssen JGP, Hoogendijk WJG, Fliers E, 2005. Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;90(11):6296–9.

Bianco AC, Dumitrescu A, Gereben B, Ribeiro MO, Fonseca TL, Fernandes GW, Bocco BM.L.C, 2019. Paradigms of dynamic control of thyroid signaling. *Endocr Rev* 40:1000–47.

Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr, 1999. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 340:424–9.

Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lašas L, Prange Jr A J, 2002. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for graves' disease. *Endocrine* 18:129–133.

Brancatella ja Marcocci C, 2020. TSH suppressive therapy and bone Endocr Connect. 9(7): R158–R172.

Carlé A, Faber J, Steffensen R, Laurberg P, Nygaard B, 2017. Hypothyroid Patients Encoding Combined MCT10 and DIO2 Gene Polymorphisms May Prefer L-T3 + L-T4 Combination Treatment – Data Using a Blind, Randomized, Clinical Study. *Eur Thyroid J* 6:143–151.

Castagna MG, Dentice M, Cantara S, Ambrosio R, Maino F, Porcelli T, Marzocchi C, Garbi C, Pacini F, Salvatore D, 2017. DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 102(5):1623–1630.

Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, Skarulis MC, Kozlosky M, Csako G, Costello R, Pucino F, 2011. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* Nov;96(11):3466–74.

Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM, 2003. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:2952–8.

Cooke G E, Mullally S, Correia N, O'Mara S M, Gibney J, 2014. Hippocampal volume is decreased in adults with hypothyroidism. *Thyroid.* Mar;24(3):433–40.

Dew R, King K, Okosieme OE, Pearce S, Donovan G, Taylor P, Leese G, Hickey J, Razvi S, Dayan C, Wilkes S, 2017. Patients' attitudes and perceptions towards treatment of hypothyroidism in general practice: an in-depth qualitative interview study. *BJGP Open.* Jun 28;1(2)

Ehrenkranz J, Bach BR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Lynn J, Ilstrup S, Bennett ST, Benvenga S, 2015. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid* 25(8):954-61.

Escobar-Morreale HF, Obregón MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G, 1995. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest.* 96(6):2828–2838.

Escobar-Morreale HF, del Rey FE, Obregón MJ, de Escobar GM, 1996. Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat. *Endocrinology* 37(6):2490–2502.

Escobar-Morreale Héctor F, Botella-Carretero José I, Gómez-Bueno Manuel, Galán José M, Barrios Vivencio, Sancho José, 2015. Thyroid Hormone Replacement Therapy in Primary Hypothyroidism: A Randomized Trial Comparing L-Thyroxine plus Liothyronine with L-Thyroxine Alone. *Annals of Internal Medicine* 142(6):412–24

Escobar-Morreale H F, Botella-Carretero J I, Morreale de Escobar G, 2015. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine or a combination of levothyroxine plus L-triiodothyronine. *Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* 29(1):57–75.

Fadeyev V V, Morgunova T B, Melnichenko G A, Dedov I I, 2010. Combined therapy with L-thyroxine and L-triiodothyronine compared to L-thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)* 9(3):245–52.

Fonseca T L, Correa-Medina M, Campos M P O, Wittmann G, Werneck-de-Castro J P, Arrojo e Drigo R, Mora-Garzon M, Ueta C B, Caicedo A, Fekete C, Gereben B, Lechan R M, Bianco A C, 2013. Coordination of hypothalamic and pituitary T3 production regulates TSH expression. *J Clin Invest.* Apr;123(4):1492–500.

Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R, 2011. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One.* 6(8):e22552.

Hernandez A, Quignodon L, Martinez M. E, Flamant F, St. Germain D L, 2010. Type 3 Deiodinase Deficiency Causes Spatial and Temporal Alterations in Brain T3 Signaling that Are Dissociated from Serum Thyroid Hormone Levels. *Endocrinology* 151(11): 5550–5558.

Hernandez A ja Stohn J. P, 2018. The Type 3 Deiodinase: Epigenetic Control of Brain Thyroid Hormone Action and Neurological Function. *Int J Mol Sci.* 19(6): 1804.

Heuer H. ja Visser T.J, 2009. Minireview: pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology* 150:1078–1083.

Hoang T D, Olsen C H, Mai V Q, Clyde P W, Shakir M K M, 2013. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 98(5):1982–90.

Hoermann R, Midgley J E.M, Larisch R, Dietrich J W, 2015. Homeostatic control of the thyroid-pituitary axis: Perspectives for diagnosis and treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 6: 177.

Hoermann R, Midgley J E M, Larisch R, Dietrich J W, 2019. Individualised requirements for optimum treatment of hypothyroidism: complex needs, limited options. *Drugs Context* 8: 212597.

Hughes D T, Reyes-Gastelum D, Kovatch K J, Hamilton A S, Ward K C, Haymart M R, 2020. Energy level and fatigue after surgery for thyroid cancer: A population-based study of patient-reported outcomes. *Surgery* 167(1):102–109.

Hönes G. S, Rakov H, Logan J, Liao Xiao-Hui, Werbenko E, Pollard A S, Præstholm S M, Siersbæk M S, Rijntjes E, Gassen J, Latteyer S, Engels K, Strucksberg K-H, Kleinbongard P, Zwanziger D, Rozman J, Gailus-Durner V, Fuchs H, Hrabe de Angelis M, Klein-Hitpass L, Köhrle J, Armstrong D L, Grøntved L, Bassett J. H. D, Williams G R., Refetoff S, Führer D, Moellera L C, 2017. Noncanonical thyroid hormone signaling mediates cardiometabolic effects in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 114(52): E11323–E11332.

Hyyti Villet O, 2009. Thyroid Hormone Control of Cardiac Substrate Metabolism. Helsingin yliopisto. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-10-5842-4>

Idrees T, Price J D, Piccariello T ja Bianco A C, 2019. Sustained Release T3 Therapy: Animal Models and Translational Applications. *Front Endocrinol (Lausanne)* 10: 544.

Idrees T, Palmer S, Maciel R M B, Bianco A C , 2020. Liothyronine and Desiccated Thyroid Extract in the Treatment of Hypothyroidism. *Thyroid* May 12. Online ahead of print.

Ito M, Miyauchi A, Morita S, Kudo T, Nishihara E, Kihara M, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Kubota S, Amino N, 2012. TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 167(3):373–8.

Ito M, Miyauchi A, Hisakado M, Yoshioka W, Ide A, Kudo T, Nishihara E, Kihara M, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Fukata S, Nishikawa M, Nakamura H ja Amino N, 2017. Biochemical Markers Reflecting Thyroid Function in Athyreotic Patients on Levothyroxine Monotherapy. *Thyroid* 27(4): 484–490.

Jo S, Fonseca T L, Bocco B M L C, Fernandes G W, McAninch E A, Bolin A P, Da Conceição R R, Werneck-de-Castro J P, Ignacio D L, Egri P, Németh D, Fekete C, Bernardi M M, Leitch V D, Mannan N S, Curry K F, Butterfield N C, Bassett J H D, Williams G R, Gereben B, Ribeiro M O, Bianco A C, 2019. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain. *J Clin Invest* 129(1):230–245.

Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, Soldin SJ, 2008. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* 299(7):769–77.

Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement, 2014. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the

american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 24(12):1670–751.

Kaminski J, Miasaki Fabíola Y, Paz-Filho G, Graf H, Amaral de Carvalho G, 2016. Treatment of hypothyroidism with levothyroxine plus liothyronine: a randomized, double-blind, crossover study. *Arch Endocrinol Metab*. 60(6):562–572.

Kela, 2020. <https://www.kela.fi/laake104>

Klein I ja Danzi S, 2007. Thyroid Disease and the Heart. *Circulation* 116:1725–35.

Leese G P, Soto-Pedre E ja Donnelly L A, 2016. Liothyronine use in a 17 year observational population-based study - the tears study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 85(6):918–925.

Flynn R W, Bonellie S R, Jung R T, MacDonald T M, Morris A D, Leese G P, 2010. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(1):186–93.

Leese G ja Flynn R, 2010. Is it safe for patients taking thyroxine to have a low but not suppressed serum TSH concentration? *Endocrine Abstracts* **21** OC5.6

Losi G, Garzon G ja Puia G, 2008. Nongenomic regulation of glutamatergic neurotransmission in hippocampus by thyroid hormones. *Neuroscience* 151(1) 155–163.

Matikainen N, 2010. Sairaudet ja lääkkeet kilpirauhasongelmien aiheuttajana. *Duodecim* 126(20):2439-

McAninch E A ja Bianco A C, 2019. The Swinging Pendulum in Treatment for Hypothyroidism: From (and Toward?) Combination Therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 10: 446.

Midgley J E M, Toft A D, Larisch R, Dietrich J W, Hoermann R, 2019. Time for a reassessment of the treatment of hypothyroidism. *BMC Endocrine Disorders* 19: 37

Michaelsson L F, Borregaard Medici B, Lerche la Cour J, Selmer C, Røder M, Perrild H, Knudsen N, Faber J, Nygaard B, 2015. Treating Hypothyroidism with Thyroxine/Triiodothyronine Combination Therapy in Denmark: Following Guidelines or Following Trends? *Eur Thyroid J*. 4(3):174–80.

Morte B, Ceballos A, Diez D, Grijota-Martínez C, Dumitrescu AM, Di Cosmo C, Galton V A, Refetoff S, Bernal J, 2010. Thyroid hormone-regulated mouse cerebral cortex genes are differentially dependent on the source of the hormone: a study in monocarboxylate transporter-8- and deiodinase-2-deficient mice. *Endocrinology*. 151(5):2381–7.

Nagamachi S, Jinnouchi S, Nishii R, Ishida Y, Fujita S, Futami S, Kodama T, Tamura S, Kawai K, 2004. Cerebral blood flow abnormalities induced by transient hypothyroidism after thyroidectomy analysis by Tc-99m-HMPAO and SPM96. *Annals Nuclear Medicine*, 18(469)

Nygaard B, Jensen E W, Kvetny J, Jarløv A, Faber J, 2009. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. *European journal of endocrinology*, 161(6):895–902.

Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea Maria, Huber J C, Hermann M, 2011. Hashimoto's Thyroiditis Affects Symptom Load and Quality of Life Unrelated to Hypothyroidism: A Prospective Case–Control Study in Women Undergoing Thyroidectomy for Benign Goiter. *Thyroid*, 21(2):161–167.

Panicker V, Evans J, Bjoro Trine, Asvold Bjorn O, Dayan Colin M, Bjerkeset Ottar, 2009. A paradoxical difference in relationship between anxiety, depression and thyroid function in subjects on and not on T4: findings from the HUNT study. *Clinical Endocrinology*, 71 (4), p.574–580

Panicker Vijay, Saravanan Ponnusamy, Vaidya Bijay, Evans Jonathan, Hattersley Andrew T, Frayling Timothy M, Dayan Colin M, 2009. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 94(5):1623–9.

Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry J R.B, Weedon M N, Singleton A, Hernandez D, Evans J, Durant C, Ferrucci L, Melzer D, Saravanan P, Visser T J, Ceresini G, Hattersley A T, Vaidya B, Dayan C M, Frayling T M, 2008. A Common Variation in Deiodinase 1 Gene DIO1 Is Associated with the Relative Levels of Free Thyroxine and Triiodothyronine. *The journal of clinical endocrinology and metabolism* 93(8):3075–3081

Peterson SJ, McAninch EA, Bianco AC, 2016. Is a Normal TSH Synonymous With "Euthyroidism" in Levothyroxine Monotherapy? *J Clin Endocrinol Metab*. 101(12):4964–4973.

Peterson Sarah J, Cappola Anne R, Castro M Regina, Dayan Colin M, Farwell Alan P, Hennessey James V, Kopp Peter A, Ross Douglas S, Samuels Mary H, Sawka Anna M, Taylor Peter N, Jonklaas Jacqueline, Bianco Antonio C, 2018. An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction. *Thyroid* 28(6):707–721.

- Rodriguez T, Lavis V R, Meininger J C, Kapadia A S, Stafford L F, 2005. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocr Pract* 11(4):223–33.
- Romero-Gómez Benjamín, Guerrero-Alonso Paula, Carmona-Torres Juan Manuel, Notario-Pacheco Blanca, Cobo-Cuenca Ana Isabel, 2019. Mood Disorders in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women. *Int J Environ Res Public Health*. 16(23): 4776.
- Samuels M H, Schuff K G, Carlson E, Carello P, Janowsky J S, 2007. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid*. 17(3):249–58.
- Samuels M H, Kolobova I, Smeraglio A, Peters D, Purnell J Q, Schuff G, 2016. Effects of Levothyroxine Replacement or Suppressive Therapy on Energy Expenditure and Body Composition. *Thyroid*. 26(3):347–55.
- Salmela P, Metso S, Moilanen L, Niskanen L, Nuutila P, Schalin-Jäntti C, 2016. Aikuisen primaarin hypotyreoosin hoito. *Duodecim* 132:33–42.
- Salmela PI, 2019. Kilpirauhasen vajaatoiminnan yhdistelmähoito levotyrokseenilla ja liotyroniinilla. *Duodecim* 135(22):2167–75.
- Saravanan P, Chau W-F, Roberts N, Vedhara K, R Greenwood, Dayan C M, 2002. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57(5):577–85.
- Saravanan P, Simmons Dawn J, Greenwood Rosemary, Peters Tim J, Dayan Colin M, 2005. Partial Substitution of Thyroxine (T4) with Tri-Iodothyronine in Patients on T4 Replacement Therapy: Results of a Large Community-Based Randomized Controlled Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (2):805–812.
- Saravanan P, Visser T J ja Dayan C M, 2006. Psychological Well-Being Correlates with Free Thyroxine But Not Free 3,5,3'-Triiodothyronine Levels in Patients on Thyroid Hormone Replacement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(9):3389-3393
- Sawka A M, Gerstein H C, Marriott M J, MacQueen G M, Joffe R T, 2003. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 88(10):4551–5.

Schroeder A C, ja Privalsky M L, 2014. Thyroid Hormones, T3 and T4, in the Brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 5: 40.

Siegmund W, Spieker K, Weike A I, Giessmann T, Modess C, Dabers T, Kirsch G, Sängler E, Engel G, Hamm A O, Nauck M, Meng W, 2004. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. (6):750–7.

Suomen Endokrinologiyhdistys Ry, 2019.

<https://www.endo.fi/@Bin/233522/SEY+lausunto+hypotyreoosi.pdf>. Kilpirauhasen vajaatoiminnan näyttöön perustuva hoito. 18.11.2019

Suomen Kilpirauhaspotilaat Ry. www.kilpirauhaspotilaat.fi

Suomen kilpirauhasliitto Ry, www.kilpirauhasliitto.fi

Tariq A, Wert Y, Cheriya P, Joshi R, 2018. Effects of Long-Term Combination LT4 and LT3 Therapy for Improving Hypothyroidism and Overall Quality of Life. *South Med J*. 111(6): 363–369.

Taylor S, Kapur M ja Adie R, 1970. Combined thyroxine and triiodothyronine for thyroid replacement therapy. *British Medical Journal* 2(5704):270–1.

Thayakaran R, Adderley N J, Sainsbury C, Torlinska B, Boelaert K, Šumilo D, Price M, Thomas G N, Toulis K A, Nirantharakumar K , 2019. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ*. 366:l4892.

Toloz F J K, Espinoza Suarez N R, El Kawkgi O, Golembiewski E H, Ponce O J, Yao L, Maraka S, Singh Ospina N M, Brito J P, 2020. Patient Experiences and Perceptions Associated with the Use of Desiccated Thyroid Extract. *Medicina (Kaunas)*. 56(4): 161.

Valizadeh M, Seyyed-Majidi M R, Hajibeigloo H, Momtazi S, Musavinasab N, Hayatbakhsh M R, 2009. Efficacy of Combined Levothyroxine and Liothyronine as Compared with Levothyroxine Monotherapy in Primary Hypothyroidism: A Randomized Controlled Trial. *Endocrine Research*, 34(3):80–89

van der Deure W M, Appelhof B C, Peeters R P, Wiersinga W M, Wekking E M, Huyser J, Schene A H, Tijssen J G P, Hoogendijk W J G, Visser T J, Fliers E, 2008. Polymorphisms in the

brainspecific thyroid hormone transporter OATP1C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol (Oxf)* 69(5):804–11.

Välimäki M J, 2002. Subkliininen kilpirauhasen toimintahäiriö - hoito vai seuranta? *Suomen lääkärilehti* 36(57):3467–3469.

Välimäki M, Sane T, Dunkel L toim, 2009. Endokrinologia. Helsinki: Duodecim.

Välimäki M J, 2010. Hypotyreoosin hoito - useimmiten helppoa, joskus vaikeaa. *Suomen lääkärilehti* 9(65):797–800.

Välimäki M J, 2013. Trijodityroniini - apu vai vaara hypotyreoosin hoidossa? *Suomen lääkärilehti* 18(68):1324–1325.

Walsh J P, Shiels L, Lim E M, Bhagat C I, Ward L C, Stuckey B G A, Dhaliwal S S, Chew G T, Bhagat M C, Cussons A J, 2003. Combined Thyroxine/Liothyronine Treatment Does Not Improve Well-Being, Quality of Life, or Cognitive Function Compared to Thyroxine Alone: A Randomized Controlled Trial in Patients with Primary Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(10)

Walsh J P, Ward L C, Burke V, Bhagat C I, Shiels L, Henley D, Gillett M J, Gilbert R, Tanner M, Stuckey B G A, 2006. Small Changes in Thyroxine Dosage Do Not Produce Measurable Changes in Hypothyroid Symptoms, Well-Being, or Quality of Life: Results of a Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(7):2624–2630.

Wang F, Zeng X, Zhu Y, Ning D, Liu J et al, 2015. Effects of thyroxine and donepezil on hippocampal acetylcholine content, acetylcholinesterase activity, synaptotagmin-1 and SNAP-25 expression in hypothyroid adult rats. *Molecular Medicine Reports; Athens* 11(2):775–782.

Wartofsky L ja Dickey R A, 2005. The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range Is Compelling. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(9):5483–5488

Wekking E M, Appelhof B C, Fliers E, Schene A H, Huyser J, Tijssen J G P, Wiersinga W M, 2005. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 153(6):747–53.

Wiersinga W.M, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B. Vanderpump M.P.J, 2012. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 1:55–71

Williams textbook of endocrinology, 2020. *Elsevier ClinicalKey*, Online resource. Elsevier, Fourteenth edition.

Wouters H J C M, van Loon H C M, van der Klauw M M, Elderson M F, Slagter S N, Muller Kobold A, Kema I P, Links T P, van Vliet-Ostaptchouk J V, Wolffenbuttel B H R, 2017. No Effect of the Thr92Ala Polymorphism of Deiodinase-2 on Thyroid Hormone Parameters, Health-Related Quality of Life, and Cognitive Functioning in a Large Population-Based Cohort Study. *Thyroid* 27(2):147–155.

Yoshihara A, Noh J.Y, Watanabe N, ym, 2018. Seasonal changes in serum thyrotropin concentrations observed from big data obtained during six consecutive years from 2010 to 2015 at a single hospital in Japan. *Thyroid* 28:429–436.

Zhang Q, Bai Z, Gong Y, Liu X, Dai X, Wang S, Liu F, 2015. Monitoring glutamate levels in the posterior cingulate cortex of thyroid dysfunction patients with TE-averaged PRESS at 3T. *Magn Reson Imaging*. 33(6):774–8.

Zivaljevic V R, Bukvic Bacotic B R, Sipetic S B, Stanisavljevic D M, Maksimovic J M, Diklic A D, Paunovic I R, 2015. Quality of life improvement in patients with Hashimoto thyroiditis and other goiters after surgery: A prospective cohort study. *Int J Surg*. 21:150–5.

Ørstavik K, Norheim I ja Jørum E, 2006. Pain and small-fiber neuropathy in patients with hypothyroidism. *Neurology*. 67(5):786–91.